

**Statistische Untersuchungen am Patientengut
einer diabetologischen Spezialambulanz**

Ewald Brix

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0085

Aus der III. Medizinischen Klinik des Krankenhauses

München - Schwabing

Direktor : Prof. Dr. H. Mehnert

Statistische Untersuchungen am Patientengut

einer diabetologischen Spezialambulanz

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ewald Brix

aus

Landsberg/Lech

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.med.K.D.Hepp

Mitberichterstatter : Prof.Dr.med.H.Mehnert

Dekan : Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 7.Dezember 1978



IN DANKBARKEIT MEINEN ELTERN

I. Einleitung	1
II. Die Bedeutung der Eltern	2
III. Die Entwicklung der Eltern	3
IV. Die Entwicklung der Kinder	4
V. Die Entwicklung der Jugend	5
VI. Die Entwicklung der Familie	6
VII. Die Entwicklung der Gesellschaft	7
VIII. Die Entwicklung der Welt	8
IX. Die Entwicklung der Menschheit	9
X. Die Entwicklung der Natur	10
XI. Die Entwicklung der Kunst	11
XII. Die Entwicklung der Wissenschaft	12
XIII. Die Entwicklung der Religion	13
XIV. Die Entwicklung der Philosophie	14
XV. Die Entwicklung der Literatur	15
XVI. Die Entwicklung der Musik	16
XVII. Die Entwicklung der Malerei	17
XVIII. Die Entwicklung der Architektur	18
XIX. Die Entwicklung der Technik	19
XX. Die Entwicklung der Industrie	20
XXI. Die Entwicklung der Landwirtschaft	21
XXII. Die Entwicklung der Handel	22
XXIII. Die Entwicklung der Politik	23
XXIV. Die Entwicklung der Verwaltung	24
XXV. Die Entwicklung der Justiz	25
XXVI. Die Entwicklung der Armee	26
XXVII. Die Entwicklung der Marine	27
XXVIII. Die Entwicklung der Luftwaffe	28
XXIX. Die Entwicklung der Raketentechnik	29
XXX. Die Entwicklung der Raumfahrt	30

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Patientengut und Methodik	3
3. Diskussion der Ergebnisse	9
3.1. Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter bei Diabetikern	9
3.2. Häufigkeit einer positiven Familienanamnese	11
3.3. Insulintherapie	12
3.4. Therapie mit oralen Antidiabetika	14
3.5. Gewichtsverhalten bei Diabetikern	15
3.6. Qualität der Stoffwechselführung	17
3.7. Korrelation von postprandial bestimmter Blutglucose und 24h-Glucosurie bei auf Insulin eingestellten Diabetikern	20
3.8. Prävalenz von Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperurikämie	24
3.8.1. Hypertonie	24
3.8.2. Hypercholesterinämie	25
3.8.3. Hypertriglyzeridämie	26
3.8.4. Hyperurikämie	27
3.9. Folgeerkrankungen bei 382 unausgewählten Diabetikern	27

4. Diskussion der Literatur	31
4.1. Heredität des Diabetes mellitus	31
4.2. Insulintherapie	34
4.2.1. Insulintagesbedarf	34
4.2.2. Insulininjektionen pro Tag	37
4.3. Qualität der Stoffwechselführung	38
4.3.1. Beurteilungsmaßstäbe in der internationalen Literatur	38
4.3.2. Kriterien der Deutschen Diabetesgesell- schaft	40
4.3.3. Postprandialer Blutzuckerwert versus 24h-Glucosurie bei insulinbehandelten Diabetikern	43
4.3.4. Ausblick auf möglicherweise aussage- kräftigere Alternativen	46
4.4. Zusätzliche Risikofaktoren bei Diabetikern	48
4.4.1. Hypertonie und Diabetes mellitus	48
4.4.2. Hyperlipidämie und Diabetes mellitus	52
4.4.3. Hyperurikämie bei Diabetes mellitus	54
4.4.4. Diabetes mellitus und Übergewicht	55
4.5. Problematik der Korrelation von Spät- komplikationen und Stoffwechselfparametern	57
5. Zusammenfassung	61
6. Literaturverzeichnis	64

1. Einleitung

"Der Diabetes ist eine personale Erkrankung, und von der richtigen Einstellung auf das personale Moment hängt der Erfolg der Therapie ab, auch wenn allem Anschein nach organistisch das Pankreas der Sitz der Läsion ist" (Brugsch 12).

"Wie alle Jungen, vermutete auch ich einmal, mit genügend Insulin und einer lockeren Einstellung sei ebensoviel zu erreichen" (Constam 15).

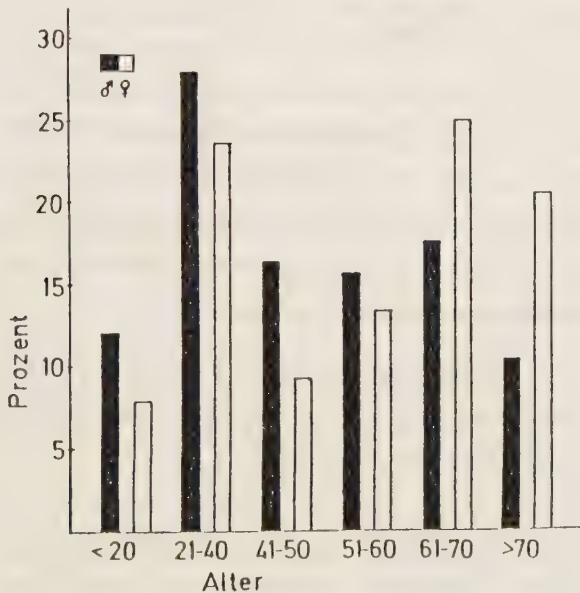
E.P. JOSLIN war wohl in der Geschichte des Diabetes mellitus der große Kliniker, der am eindrucksvollsten und fruchtbarsten zum Wohle seiner Patienten und unzähliger anderer Diabetiker die Daten und Informationen aus- und verwertete, die sich aus der täglichen Arbeit einer großen Klinik im Laufe der Jahre ergeben. Durch sorgfältige und engmaschige Betreuung seiner Patienten, durch gewissenhafte Führung des Krankenblattes eines jeden und durch kurz- und langfristige retrospektive Auswertung der angesammelten Daten erarbeitete er wertvolle und vielfach noch heute gültige Erkenntnisse hinsichtlich des Auftretens, des Verlaufs, der Begleit- und Folgeerkrankungen, der Therapie und der Prognose des Diabetes mellitus. Obwohl die Möglichkeiten der Datenerfassung und-verarbeitung seit JOSLIN durch EDV-Anlagen revolutioniert wurden und schier unerschöpflich scheinen, findet man in der neueren Literatur kaum Arbeiten von der beispielhaften Breite und klinischen Akribie der Mitteilungen JOSLINS und seiner Mitarbeiter.

Von den Arbeiten der letzten Jahre verdienen vor allem die Untersuchungen von PETZOLDT et al. (72) und ÜBERLA (92) Beachtung. Ziel und Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, mittels retrospektiver Auswertung der großen Diabetikerambulanz eines Städtischen Krankenhauses Probleme zu erfassen, die, weil sie den Patienten direkt betreffen, solche der praktischen Medizin sind, sie zu diskutieren und mit dem vorliegenden Schrifttum zu vergleichen. Wir weisen darauf hin, daß die sich aus dieser Untersuchung ergebenden Resultate nicht mit der "Elle der Statistik" gemessen werden können. Zum einen kann in der praktischen Diabetikerbetreuung die Therapie nicht nach den Grundsätzen der Randomisierung erfolgen, worauf MEINERT wiederholt hinwies (60,61). Zum anderen sind retrospektiv erhobene Informationen naturgemäß sehr lückenhaft und selektiert (93). Unter bewußtem Verzicht auf statistische Tests und belegte Signifikanz kam es uns eher darauf an, das an unserem Patientengut ermittelte Zahlenmaterial in einen historischen Zusammenhang zu stellen. Wir hoffen, daß so gewisse "Trends" sichtbar werden, daß deutlich wird, wie auch hier "alles im Fluß ist".

2. Patientengut und Methodik

Knapp 1900 Patienten suchten in den Jahren 1974-76 die Diabetikerambulanz der III. Med. Klinik des Krankenhauses München-Schwabing auf. Die Altersverteilung der Kranken, die zu etwa 61% dem weiblichen Geschlecht angehörten, zeigt Abb.1.

Abb.1: Altersverteilung von 1892 Diabetikern der Ambulanz



Von den 1892 Patienten wurden behandelt mit Insulin 35,7%, mit oralen Antidiabetika 34,8%, nur mit Diät 17,9%. Bei 11,6% der Patienten konnte bei den diagnostischen Untersuchungen kein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus festgestellt werden.

Vergleicht man das Patientengut der Ambulanz der III.Med. Klinik des Schwabinger Krankenhauses mit den Ambulanzen der Universitätskliniken Göttingen und Frankfurt (PETZOLDT et al.), so fällt auf, daß letztere mit 22,4% insulinbehandelten Diabetikern bei 63,3% mit oralen Antidiabetika und 14,3% nur mit Diät behandelten Patienten (n=510) eine 2/3-Mehrheit von mit oralen Antidiabetika einstellbaren Patienten hatten, während die Schwabinger Ambulanz eine, wenn auch geringe Mehrheit von insulinbedürftigen Diabetikern betreute, eine Tatsache, die ihre Bedeutung als Spezialambulanz für schwer einstellbare, instabile Diabetiker beweist. Dies zeigt sich auch, wenn man die Besuchshäufigkeit in der Ambulanz in Beziehung zur Therapie setzt.

Tab.1: Zahl der Gesamtbesuche (1974-76) eines Patienten in der Ambulanz unter Berücksichtigung der benötigten Therapie (Zahl der Patienten in %)

Besuche				
	1-3	4-7	8-12	mehr als 12
Insulin	28,7	9,6	8,9	52,8
orale A.	38,5	27,2	10,4	23,9
nur Diät	48,4	33,8	5,3	12,5

Es zeigte sich, daß mehr als die Hälfte der mit Insulin eingestellten Diabetiker, aber nicht einmal ein Viertel der mit Tabletten behandelten und gerade $1/8$ der Patienten, deren Diabetes mellitus mit Diät allein zu beherrschen war, in der Ambulanz über einen längeren Zeitraum fortlaufend kontrolliert wurde. So ist wohl die Schlußfolgerung erlaubt, daß die Diabetikerambulanz des Krankenhauses München-Schwabing in dem von uns untersuchten Zeitraum 1974-76 in erheblichem Umfang schwer einstellbare, insulinspritzende Diabetiker, "Problemfälle", betreute, was in ihrer Konzeption als nur auf Überweisungsschein behandelnde Spezialambulanz eine Erklärung findet.

Für unsere Untersuchung wurden die Patienten ausgewählt, die über einen längeren Zeitraum als ein Jahr und mindestens 15x in den mittwochs stattfindenden Ambulanzsprechstunden überwacht und betreut worden waren. Diese 782 Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlung in 3 Gruppen unterteilt.

I = mit Insulin behandelte Patienten	n= 502
II = mit oralen Antidiabetika Patienten	n= 209
III = mit Diät allein eingestellte Patienten	n= 71.

Dabei wurde sowohl die geringe Zahl der Patienten, die - meist nur kurzzeitig - Insulin und Biguanide erhielt, als auch die Diabetiker, die zuerst orale Antidiabetika, später aber Insulin benötigten, in Gruppe I eingestuft.

Auf Grund unzureichender Daten bei jeweils etwa ein Viertel der Patienten obiger Gruppen konnten wir uns bei unserer Untersuchung letztendlich auf folgendes Patientengut stützen:

I = insulinbehandelte Patienten n=376

II = tablettenbehandelte Patienten n=157.

Zur Erfassung der Daten wurde ein Untersuchungsbogen konzipiert (Abb.2). Die anamnestischen Angaben, Untersuchungs- und Laborbefunde wurden den über jeden Patienten vorliegenden Krankenakten entnommen. Der Untersuchungsbogen umfaßt einen allgemeinen Teil sowie je einen speziellen Teil für insulinbehandelte und mit oralen Antidiabetika behandelte Patienten.

Abb.2: Untersuchungsbogen zur Erfassung der Daten

A) Allgemeiner Teil

Alter	Erkrankungsalter
Geschlecht	Zahl der Ambulanzbesuche
Raucher	Ambulanzbesuche/Quartal
Beruf	Zahl der Krankenhausaufenthalte
Familienanamnese	Behandlungsdauer
MDG	
Mittlere Glucosurie	
Glucosespannweite	Einstellung I / II / III
Glucosuriespannweite	
Ketonurie	

Gewichtsverlauf	Retinopathie
Hypertonus	Nephropathie
Cholesterin	Neuropathie
Triglyceride	Makroangiopathie
Harnsäure	

B) Spezieller Teil für insulinbehandelte Patienten

Insulindosis/die

Injektionen/die

Insulinpräparation

Insulinnebenwirkung

Hypoglykämien

C) Spezieller Teil für mit oralen Antidiabetika

behandelte Patienten

Präparat und Dosierung

Nebenwirkungen

Präparatwechsel

Zum Verständnis des Untersuchungsbogens ist noch folgendes zu bemerken:

Als "Alter" wurde das Alter zum Zeitpunkt des ersten Ambulanzbesuches berücksichtigt.

Die Rubrik "Raucher" wurde wegen mangelnder Zuverlässigkeit der Daten im späteren Verlauf der Auswertung nicht berücksichtigt. Hinsichtlich der "Familienanamnese" wurde nur unterschieden zwischen positiver und negativer Familienanamnese,

wobei eine positive Familienanamnese dann als gegeben angesehen wurde, wenn ein Verwandter I. oder II. Grades des Patienten an Diabetes mellitus erkrankt war.

Die Rubrik "Beruf" konnte wegen unzureichender Daten nicht berücksichtigt werden.

Bezüglich der Krankenhausaufenthalte wurden nur solche wegen Diabetes mellitus im Krankenhaus München-Schwabing im Beobachtungszeitraum erfaßt.

Bei der verordneten Medikation (Insulin bzw. orale Antidiabetika) wurde hinsichtlich Präparat, Dosierung, Applikationshäufigkeit/Tag stets die im Beobachtungszeitraum jüngste Verordnung gewertet.

Als "MBG" bezeichnen wir das arithmetische Mittel aus 10 Blutzuckerwerten, die alle 1-2h postprandial am frühen Vormittag ermittelt wurden. Entsprechend wurde die mittlere Glucosurie als arithmetisches Mittel von 10 24h-Glucosurie-Werten errechnet.

Trat während des Beobachtungszeitraums semiquantitativ nachgewiesen öfter als einmal eine Ketonurie auf, so notierten wir "Ketonurie positiv".

Unter "Glucosespannweite" verstehen wir die maximale Blutzuckeramplitude, die wir als Differenz zwischen dem höchsten und niedrigsten im Beobachtungszeitraum ambulant bestimmten postprandialen 9-Uhr-Blutzuckerwert errechneten. Bei der "Glucosuriespannweite" gilt analoges zur Blutglucosespannweite.

3. Diskussion der Ergebnisse

3.1. Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter bei Diabetikern

Abb.3: Erkrankungsalter bei 376 insulinbedürftigen Diabetikern

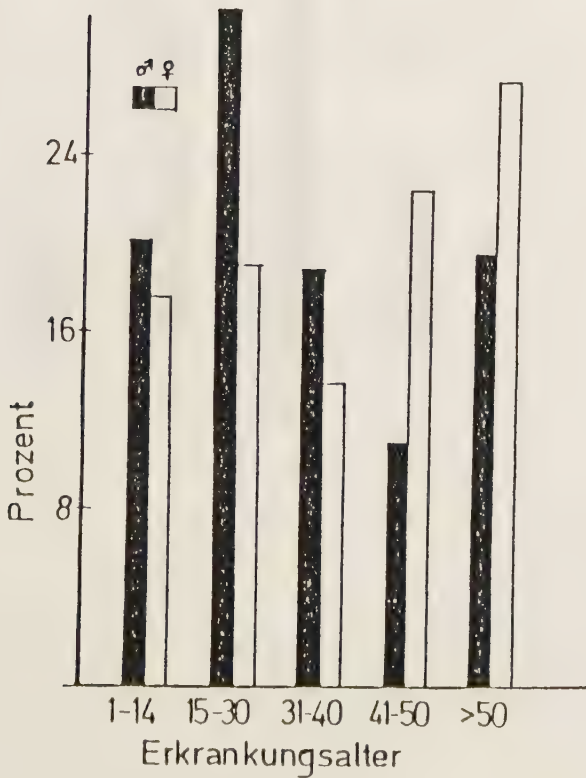
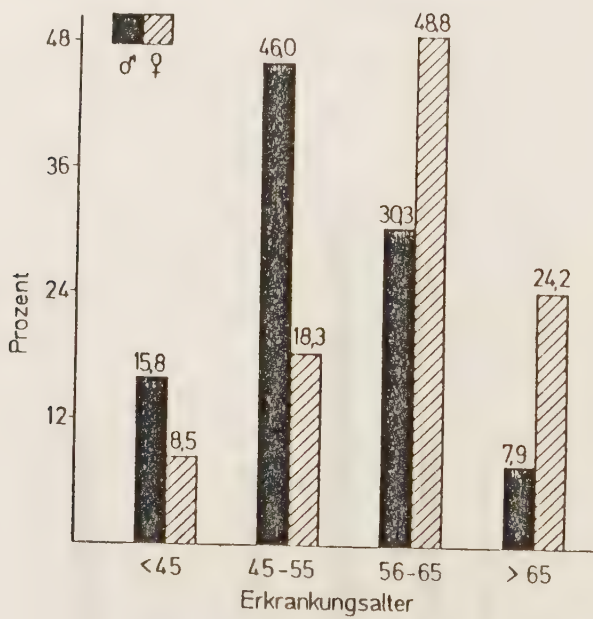


Abb.4: Erkrankungsalter bei 157 mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetikern



Sowohl in der Insulingruppe mit 55,6% als auch in der Tablettengruppe mit 51,9% stellen die Frauen die Mehrheit der Patienten. 41% aller mit Insulin behandelten Patienten erkrankten nach dem 40. Lebensjahr, wobei bei den Frauen sogar mit 49,7% knapp die Hälfte der Patientinnen erst nach diesem Lebensalter erkrankten. Dies ist ein Hinweis dafür, daß der vielerorts als harmlos angesehene "Alterszucker" dies durchaus nicht ist, sondern öfter als gemeinhin angenommen exazerbiert und einen alles andere als milden Verlauf nimmt. Sowohl in der Gruppe der insulinspritzenden als auch in der auf Tabletten eingestellten Diabetiker liegt das Erkrankungsalter der Frauen auffallend später als bei den Männern.

3.2. Häufigkeit einer positiven Familienanamnese

Daß der Diabetes mellitus in Familien von Diabetikern in starker Häufung auftritt, ist seit langem bekannt. Wir wollten an unserem Patientengut vor allem prüfen, ob durch die umfassendere Diagnostik, durch die epidemiologischen Früherfassungsaktionen und das gestiegene "Krankheitsbewußtsein" der Bevölkerung sich ein erwarteter höherer Prozentsatz an Diabetikern mit bekannter familiärer Diabetesbelastung tatsächlich findet und ob in der Gruppe der insulinbedürftigen Diabetiker die Zuckerkrankheit häufiger familiär bekannt ist als bei den mit oralen Antidiabetika einstellbaren Patienten. Letzteres ist nicht der Fall (Tab.2).

Tab.2: Häufigkeit einer positiven Familienanamnese
bei Diabetikern (n=320) einer Spezialambulanz

insulinbehandelte Diabetiker	42,6%	n=209
mit oralen Antidiabetika be-		
handelte Diabetiker	41,0%	n=111
insgesamt	42,1%	n=320

3.3. Insulintherapie

Bei den von uns untersuchten insulinbehandelten Diabetikern (n=376) interessierte uns vor allem der individuelle Insulintagesbedarf, die Zahl der täglichen Injektionen, die Art der Insulinpräparation und das Auftreten von Hypoglykämien.

Tab. 3: Täglicher Insulinbedarf von 376 ambulant
behandelten Diabetikern

< 20 I.E.	4,5 %
20-39 I.E.	38,7 %
40-59 I.E.	37,1 %
> 60 I.E.	19,7 %

Es fällt auf, daß annähernd 60% der Patienten einen Insulinbedarf hatten, der über dem von 20-40 I.E. liegt, welchen CREUTZFELDT (16) als den Bedarf des

pancreatektomierten Menschen angibt. Immerhin jeder fünfte Patient spritzte mehr als 60 I.E. täglich. Einen Anstieg der applizierten Insulindosis um mehr als 10 I.E. fanden wir im untersuchten Zeitraum bei 26,7% der Patienten, während bei 4,4% die Dosis um mehr als 10 I.E. reduziert werden konnte. Beim Großteil der Patienten mit 68,9% wurde die tägliche Insulinmenge beibehalten.

Tab. 4: Zahl der täglichen Insulininjektionen
bei 376 ambulant behandelten Diabetikern

1 Injektion	18,1%
2 Injektionen	79,7 %
3 Injektionen	2,2 %

Der Großteil unserer Diabetiker verteilte also die Tagesdosis auf eine morgendliche und eine abendliche Injektion; nur jeder fünfte war auf eine einzige morgendliche Tagesdosis eingestellt. Man erhofft sich durch dieses für den Patienten sicherlich etwas beschwerliche Vorgehen eine bessere Anpassung der Therapie an den physiologischen Bedarf.

Hinsichtlich der verordneten Insulinpräparationen zeigte sich, daß auf Zubereitungen von Intermediärinsulinen (Depot Hoechst, Depot Horm u.ä.) 66% der Patienten, auf Kombinations- und Mischinsuline (Komb Hoechst, Novo Rapitard u.ä.) 34% der Patienten eingestellt waren. Von 362 Patienten, über die diesbezüglich verwertbare Daten zur Verfügung standen, waren

bei 56,1% öfter als 2x im beobachteten Zeitraum Zustände vermerkt, die von ihnen selbst oder vom behandelnden Arzt als hypoglykämisch gedeutet worden waren, wobei eine starke Häufung dieser Reaktionen nachts und vormittags auffällt. Es bleibt anzumerken, daß hypoglykämische Notfälle, die ärztliches Eingreifen erforderlich machten, demgegenüber in verschwindend geringer Anzahl vorkamen.

3.4. Therapie mit oralen Antidiabetika

Die Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, verteilten sich auf folgende Therapiegruppen (Tab.5).

Tab. 5: Therapie mit oralen Antidiabetika bei
157 ambulant betreuten Diabetikern

Sulfonylharnstoffe+Biguanide	59,8 %
nur Sulfonylharnstoffe	35,7 %
nur Biguanide	4,5 %

Bei den Patienten, die ein Sulfonylharnstoffpräparat erhielten, war dies in 60% der Fälle Glibenclamid, während von den Biguaniden 75% der Patienten auf Buformin eingestellt waren. Als im Krankenblatt vermerkte Nebenwirkungen der Medikation traten in 14% der Fälle hypoglykämische Zustände, in 1,3% Durchfälle auf Biguanide und bei einem Patienten eine Allergie auf Sulfonylharnstoffe auf.

3.5. Gewichtsverhalten bei Diabetikern

Seit langem ist bekannt, welche enge Beziehung zwischen der Adipositas und dem Diabetes mellitus besteht. Vor allem für Manifestation und Verlauf des Erwachsenen-Diabetes scheint der Faktor "Übergewicht" ein solches im wahrsten Sinn des Wortes zu besitzen, wobei vor allem die Studie von KÖBBERLING (46) sehr eindrucksvoll ist. Wir stellten das Gewichtsverhalten von 320 insulinbehandelten (Tab. 6) und 154 mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten (Tab. 7) zusammen, wobei letzteres Kollektiv dem der Erwachsenen-Diabetiker und ersteres - cum grano salis - dem der juvenilen Diabetiker entspricht.

Tab.6: Gewichtsverteilung bei 320 insulinbehandelten Diabetikern. (Das Normalgewicht wird gleich 100% gesetzt und errechnet sich: Broca-Index minus 10%.)

	Männer (n=136)	Frauen (n=184)	zusammen (n=320)
< 90%	4,4%	3,3%	3,7%
90-100%	24,3%	28,8%	26,9%
100-110%	33,1%	28,3%	30,3%
110-120%	23,5%	17,4%	20,0%
120-150%	14,7%	19,0%	17,2%
> 150%	0%	3,3%	1,9%

Tab.7: Gewichtsverteilung bei 154 mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten. (Das Normalgewicht wird gleich 100% gesetzt und errechnet sich :Broca-Index minus 10%.)

	Männer (n=71)	Frauen (n=83)	zusammen (n=154)
< 90%	1,4%	4,8%	3,2%
90-100%	8,5%	2,4%	5,2%
100-110%	18,3%	8,4%	13,0%
110-120%	35,2%	27,7%	31,2%
120-150%	36,6%	37,3%	37,0%
> 150%	0%	19,3%	10,4%

Übergewichtig (Gewicht über +10%) waren 40% der insulinbehandelten und 80% der mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten. Das Gewichtsverhalten der Männer und Frauen in beiden Kollektiven zeigte keine auffälligen Unterschiede mit Ausnahme der nur bei Frauen gesehenen extremen Adipositas. Bemerkenswert ist, daß die Fettsucht (Gewichtsklasse zwischen +20% und +50%) in der Gruppe der mit oralen Antidiabetika behandelten Altersdiabetiker mehr als 2x so häufig und die extreme Fettsucht (Gewichtsklasse über +50%) annähernd 8x so häufig zu finden war als in der Gruppe der insulinbehandelten Diabetiker. Während die extreme Adipositas kein einziger unserer 207 männlichen Diabetiker aufwies, konnten wir eine solche bei 3,3% der insulinbehandelten und immerhin 19,3% der tablettenbehandelten Patientinnen finden.

3.6. Qualität der Stoffwechselführung

Es gibt kaum Kliniken, die Mitteilungen über die Güte und Stabilität der Stoffwechselführung in ihrer Betreuung befindlicher Diabetiker veröffentlichen. Dies liegt vielleicht am Fehlen wirklich verlässlicher und empfindlicher Kriterien zur Beurteilung der Stoffwechsellaage über längere Zeiträume (näheres zur Problematik unter 4.3.). Im Bewußtsein dieser Unzulänglichkeit, die uns während unserer Arbeit mitunter deutlich vor Augen trat, legen wir unsere Ergebnisse vor mit dem Hinweis, sie stets unter dem Blickwinkel der mangelnden Genauigkeit der Meßkriterien "MBG, mittlere Glucosurie u.ä."

zu sehen und nicht so sehr die einzelnen Befunde als vielmehr deren Gesamtbild zu betrachten.

Die Tabellen 8 und 9 zeigen Mittelwerte und Schwankungsbreite von postprandialer Blutglucose und 24h-Glucosurie bei 376 insulinbehandelten Diabetikern.

Tab. 8: Mittlere Blutglucose (in mg/dl) und mittlere 24h-Glucosurie (in g/24h) bei 376 insulinbehandelten Diabetikern einer Ambulanz

Mittlere Blutglucose (MBG)		Mittlere Glucosurie	
< 180 mg/dl	26,0%	< 10 g/24h	43,2%
180-250 mg/dl	61,2%	10-25 g/24h	35,0%
> 250 mg/dl	12,7%	> 25 g/24h	21,8%

Tab. 9: Maximale Blutzuckeramplitude (in mg/dl) und maximale Differenz der 24h-Glucosurie (in g/24h) bei 376 insulinbehandelten Diabetikern in einem Beobachtungszeitraum zwischen 1-5 Jahren.

Maximale BZ-Amplitude		Maximale Glucosurie-Differenz	
< 150 mg/dl	7,2%	< 20 g/24h	29,0%
150-200 mg/dl	35,6%	20-50 g/24h	27,1%
200-250 mg/dl	35,9%	50-80 g/24h	22,6%
250-300 mg/dl	17,3%	> 80 g/24h	21,3%
> 300 mg/dl	4,0%	- -	-

Nach den Kriterien von JAHNKE (35) waren also etwa 20% der insulinbehandelten Patienten schlecht eingestellt, während jeweils etwa 40% gut, bzw. befriedigend eingestellt waren (Tab. 8). Die Instabilität der Stoffwechsellage eines Großteils der Diabetiker zeigt Tab. 9. So betrug die Schwankungsbreite des postprandialen Blutzuckers bei knapp 60% unserer Diabetiker mehr als 200 mg/dl, die der 24h-Glucosurie mehr als 20g/24h. Bei über 20% der Patienten betrug die Differenz zwischen maximaler 24h-Glucosurie und minimaler 24h-Glucosurie im Beobachtungszeitraum mehr als 80g/24h.

Eine weitaus befriedigendere und stabilere Stoffwechsellage wiesen die mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten mit "Diabetes vom Erwachsenentyp" auf (Tab. 10).

Tab. 10: Stoffwechselführung von 158 mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten

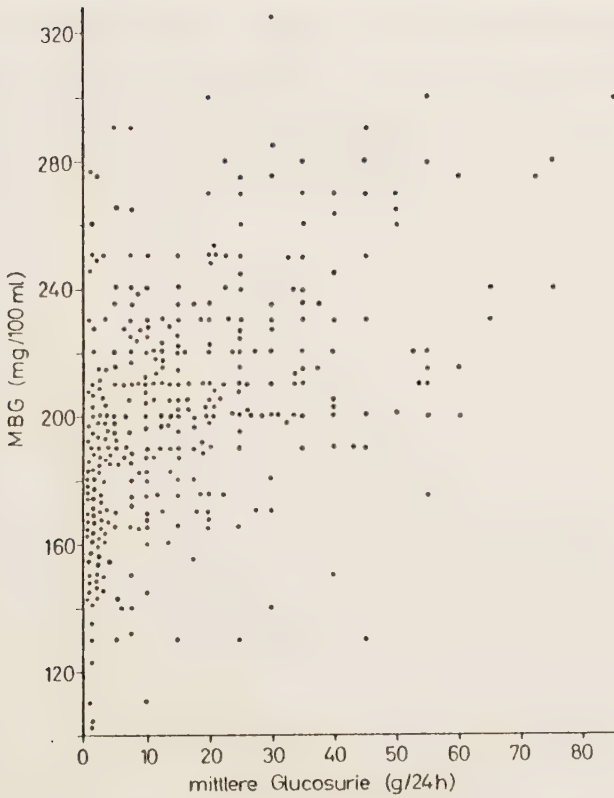
Mittlere Blutglucose		Mittlere Glucosurie	
150 mg/dl	11,4%	keine	82,3%
150-200 mg/dl	53,8%	0-5g/24h	10,7%
200mg/dl	34,8%	5g/24h	7,0%

80% der Patienten waren im Beobachtungszeitraum stets aglucosurisch. Gute postprandiale Blutzuckerwerte wiesen entsprechend der Kriterien von JAHNKE (35) 10-20% der Untersuchten auf, während etwa 35% die mittlere postprandiale Blutglucose bei über 200mg/dl hatten.

3.7. Korrelation von postprandial bestimmter Blutglucose und 24h-Glucosurie bei auf Insulin eingestellten Diabetikern.

Bei der Beurteilung der Güte und Stabilität der Stoffwechselführung der von uns untersuchten Diabetiker fiel auf, daß häufig Patienten mit einer MBG von z.B. 180-200 mg/dl eine mittlere Glucosurie von 15-25 g/24h aufwiesen, während umgekehrt Patienten, die im 24h-Urin keinen Zucker ausschieden, postprandiale BZ-Werte von 250 mg/dl und darüber hatten. Eine statistische Untersuchung dieses Sachverhalts schien deshalb von großem Interesse (Abb. 5).

Abb. 5: Korrelation von mittlerem postprandialem Blutzucker und mittlerer Glucosurie bei 376 auf Insulin eingestellten Diabetikern in der Form einer "Punktwolke".



Es zeigte sich, daß die MBG-Werte, die einem bestimmten Glucosuriewert zugeordnet werden konnten, in einem weiten Bereich streuten. Auch rechnerisch konnte keine Beziehung zwischen den beiden Parametern ermittelt werden (Korrelationskoeffizient 0,24; $n=376$).

Nun wurde in einer weiteren Punktwolke bei 30 insulinbehandelten Diabetikern für jeden Patienten die jeweils entsprechenden, d.h. am selben Tag gemessenen Werte des postprandialen 9 Uhr-Blutzuckers und der Zuckerausscheidung im 24h-Sammelharn des Vortages einander zugeordnet (Abb. 6).

Bei den 30 ausgewählten, instabilen insulinbehandelten Diabetikern fand sich keine Korrelation zwischen dem routinemäßig in der Ambulanz ermittelten 9 Uhr-Blutzuckerwert und der 24h-Zuckerausscheidung im mitgebrachten Sammelharn des Vortages (Abb. 6). Die aus jeweils 30-60 Wertepaaren ermittelten Korrelationskoeffizienten lagen bei den einzelnen Patienten zwischen +0,12 bis +0,64. Bei 2 Patienten fand sich ein negativer Korrelationskoeffizient. MEHNERT (58) hat Faktoren aufgezeigt, die zur Erklärung einer fehlenden Übereinstimmung zwischen Blut- und Harnzuckerwerten bedacht werden müssen. (Ausführliche Diskussion der Problematik in Abschnitt 4.3. dieser Arbeit.)

3.8. Prävalenz von Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperurikämie.

3.8.1. Hypertonie

Eine Hypertonie nach den Kriterien der WHO, welche in mehrmaligen Messungen verifiziert wurde, war vor allem im Kollektiv der mit oralen Antidiabetika behandelten Diabetiker vom Erwachsenentyp ein häufig anzutreffender zusätzlicher Risikofaktor (Tab. 11).

Tab. 11: Häufigkeit einer Hypertonie bei 401 Diabetikern
(Kriterien nach WHO).

Therapie	n	%
Insulin	295	29,1
orale Antidiabetika	106	65,1
insgesamt	401	38,7

Zwei von drei Erwachsenen-Diabetikern unseres Patientenguts sind Hypertoniker. Damit kam ein Bluthochdruck in dieser Gruppe mehr als doppelt so häufig zur Beobachtung als in der der insulinbehandelten, mehrheitlich juvenilen Diabetiker.

3.8.2. Hypercholesterinämie

Das Auftreten einer Hypercholesterinämie, als eines Risikofaktors I. Grades für die koronare Herzerkrankung, verdeutlicht Tab. 12.

Tab. 12: Häufigkeit einer Hypercholesterinämie bei 438 Diabetikern (Angaben in % der untersuchten Patienten)

Therapie	n	> 250 mg/dl	> 280 mg/dl
Insulin	320	20,7	6,7
orale Antidiabetika	118	25,4	15,2
insgesamt	438	21,7	8,9

Jeder fünfte Diabetiker wies ein Serumcholesterin über 250 mg/dl auf. Zwischen insulinbehandelten und mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten bestand dabei keine auffallende Diskrepanz. Serumcholesterinkonzentrationen über 280 mg/dl hingegen fanden wir noch bei jedem siebten Patienten, der mit oralen Antidiabetika behandelt wurde, aber nur noch bei jedem zwanzigsten insulinbehandelten Patienten.

3.8.3. Hypertriglyzeridämie

Die Bedeutung der Hypertriglyzeridämie als "häufige Begleiterin" des Diabetes mellitus zeigt Tab. 13.

Tab. 13: Häufigkeit einer Hypertriglyzeridämie bei 440 Diabetikern (Angaben in % der untersuchten Patienten)

Therapie	n	> 200 mg/dl	> 300 mg/dl
Insulin	323	22,5	10,8
orale Antidiabetika	117	49,6	29,1
insgesamt	440	29,4	15,5

Bei knapp jedem zweiten Erwachsenenendiabetiker in unserem Patientengut wurde also ein Triglyzeridwert über 200 mg/dl ermittelt, bei immerhin annähernd jedem dritten sogar über 300 mg/dl. Demgegenüber entspricht die Häufigkeit der Hypertriglyzeridämie beim insulinbehandelten (juvenilen) Diabeti-

ker in etwa derjenigen der Hypercholesterinämie. Diese auffällige Häufung erhöhter Serumtriglyzeridkonzentrationen wird an späterer Stelle (4.4.2.) diskutiert.

3.8.4. Hyperurikämie

Unter dem Aspekt der "zusätzlichen Risikofaktoren" ist auch die Häufigkeit der Hyperurikämie bei Diabetikern von Interesse (Tab. 14).

Tab. 14: Häufigkeit einer Hyperurikämie bei 316 Diabetikern
(Angaben in % der untersuchten Patienten)

Therapie	n	> 6,0 mg/dl	> 7,5 mg/dl
Insulin	241	2,9	1,2
orale Antidiabetika	75	28,0	18,7
insgesamt	316	8,9	5,4

Eine Hyperurikämie ist beim insulinbehandelten Diabetiker offensichtlich selten (1-3% unserer Patienten), während sie nach unseren Zahlen beim Erwachsenenidiabetiker mit 20-30% durchaus häufig vorzukommen scheint (vgl. 4.4.3).

3.9. Folgeerkrankungen bei 382 unausgewählten Diabetikern

Nachdem wir uns zu Beginn der Studie die Aufgabe gestellt hatten, zu untersuchen, welche statistischen Beziehungen zwischen Parameter wie Einstellungsqualität, Raucheigenschaften,

Hypertonus u.ä. und dem Auftreten von Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus bestehen, mußten wir im Verlauf der Arbeit erkennen, daß es mit den uns zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht möglich war, gültige und verbindliche Aussagen zu dieser Problemstellung zu machen. Bei Beschränkung auf die tabellarische Auswertung ergab sich folgendes Bild (Tab. 15).

Tab. 15 Häufigkeit klinisch diagnostizierter Spätkomplikationen der Zuckerkrankheit bei 382 Diabetikern einer Ambulanz

Folgeerkrankung	orale Antidiabetika n= 70	Insulin n= 312	Insgesamt n= 382
RETINOPATHIE			
a) insgesamt	17,1%	24,0%	22,8%
b) Stad. I	5,7%	15,7%	13,9%
c) Stad. II	11,4%	6,4%	7,3%
d) Stad. III	-	1,9%	1,4%
NEPHROPATHIE			
a) insgesamt	21,4%	8,6%	11,0%
b) Glomerulosklerose	1,4%	3,5%	3,1%
c) Pyelonephritis	20,0%	5,1%	7,9%
NEUROPATHIE			
	11,4%	9,8%	9,7%
CME und/oder ARTERIELLE			
VERSCHLUSSKRANKHEIT	20,0%	11,0%	12,6%

Einer von vier Patienten wies ophtalmoskopisch eine Retinopathia diabetica auf, während eine Retinopathia proliferans nur bei 2% der Patienten vorlag. Diese Zahlen decken sich ziemlich genau mit denen in der Literatur, welche ebenfalls an einem unausgewählten Kollektiv ermittelt wurden. So fand MAYER (110) bei 305 Diabetikern eine Retinopathie in 25,0%, HEINSIUS (106) bei 620 Zuckerkranken in 32,5% (jedoch nur in 1,3% eine Retinopathia proliferans) und ESMAN (23) bei 662 ophtalmoskopisch untersuchten Diabetikern in 31,8% (mit Exsudaten in 19,0%). Diese eindrucksvolle Übereinstimmung möchten wir als einen Beleg dafür sehen, daß hinsichtlich der Methodik, der Reproduzierbarkeit und Klassifikation der Befunde, die ophtalmoskopische Beurteilung der Augenhintergrundsveränderungen beim Diabetiker zur Zeit von allen zur Erfassung von Spätschäden verfügbaren die Methode darstellt, die die klarsten statistischen Zahlen liefert. Daß in unserem Patientengut die Folgeerkrankungen Nephropathie, Neuropathie, Makroangiopathie weitaus seltener konstatiert wurden als vergleichsweise in der Untersuchung von PETZOLDT & FRERICHS (72) ist mit den unterschiedlichen Kriterien zu erklären, die zur Diagnose einer dieser Folgeerkrankungen als nötig erachtet wurden. Es liegt in der Methodik der vorliegenden Arbeit, daß diabetesspezifische Folgeerkrankungen nur dann erfaßt wurden, wenn bei einem Patienten während eines stationären Aufenthaltes in Würdigung der klinischen Gesamtsymptomatik der Verdacht auf eine dieser Erkrankungen auf-

tauchte und diese dann durch eingehendere Diagnostik verifiziert wurden. So geben unsere Zahlen Aufschluß, wie häufig im klinischen Routinebetrieb Spätkomplikationen erfaßt werden. Eine diabetische Glomerulosklerose kann aufgrund klinischer Kriterien bei 10-30% (14), eine Pyelonephritis bei bis zu 35% der Diabetiker (104) diagnostiziert werden. Statistische Angaben über das Auftreten von Pyelonephritiden und die Häufigkeit der Glomerulosklerose sind jedoch äußerst kritisch zu beurteilen (105); allen Zahlen, die auf einer rein klinisch gestellten Diagnose beruhen, haftet ein großer Unsicherheitsfaktor an, indem eine sichere Diagnose der Glomerulosklerose nur histologisch zu stellen ist (107, umfassendes Literaturverzeichnis). Die Angaben über die Häufigkeit der Neuropathie, der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Verschlußkrankheit wurden eher aus Gründen der Vollständigkeit mitangeführt; sie sind aufgrund unserer Methodik, der relativ "groben" klinisch-diagnostischen Untersuchungsmethoden, nur von beschränktem Wert, so daß eine weitergehende Interpretation nicht geboten erscheint.

4. Diskussion der Literatur

4.1. Heredität des Diabetes mellitus

Es ist heute allgemein anerkanntes Wissensgut, daß die meisten Erkrankungen an Diabetes mellitus auf dem Boden einer erblichen Anlage entstehen. "Heredity is the basis of diabetes" (39a). Tatsächlich ist wohl der Prozentsatz der Diabetiker, die eine familiäre Belastung angeben können, um so höher, je sorgfältiger und persönlicher die Familienanamnese erhoben wird und je besser das Wissen der Patienten um ihre Vorfahren und Verwandten ist. So konstatierten MEHNERT et al. (63), daß im Rahmen der Münchner Früherfassungsaktion der Anteil der Diabetiker mit zuckerkranken Familienangehörigen in der Anamnese mit 23,8% deutlich geringer war als der bei sorgfältiger persönlicher Erhebung der Anamnese gewöhnlich ermittelte von etwa 35%, und daß andererseits weibliche Zuckerkrankte weitaus häufiger über ein familiäres Vorkommen der Krankheit berichteten, was die Autoren mit dem größeren weiblichen Interesse an Vorkommnissen innerhalb der Verwandtschaft erklärten. Ein zweiter Aspekt, unter dem sämtliche Angaben über die Diabetesheredität gesehen werden müssen, ist der historische. Mit zunehmend subtiler Diagnostik, durch die Identifizierung "unbekannter Diabetiker" mittels epidemiologischer Früherfassungsaktionen - deren Berechtigung durch den Satz von JOSLIN: "The undiagnosed diabetic is the uncontrolled diabetic and the progress of such is down hill"

(41b), hinreichend dokumentiert wird -, mit steigender Lebenserwartung bei gleichzeitiger Fehl- und Überernährung eines Großteils der Bevölkerung nahm und nimmt der Prozentsatz der Patienten mit positiver Familienanamnese zu. In der Vor-Insulinära fanden trotz der kurzen Lebenserwartung ihrer Patienten und der vergleichsweise kargen labortechnischen Möglichkeiten NAUNYN 1906 (68) und JOSLIN 1897-1914 (40a) Erblichkeit in 18% ihrer Patienten. 1915-1928 betrug der Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese in der JOSLIN-Klinik bereits 25%, 1938-1939 schon 35% (40a); schließlich war er 1941 auf 41% angestiegen (39a). BERTRAM konnte 1947 unter den Patienten seiner Privatklientel Erblichkeit in 36% nachweisen, wobei er vor allem auf die genauere Kenntnis der Familiengeschichte dieses Personenkreises hinwies (9a). Nach GRAFE und KÜHNAU (29) lagen bis 1955 die Angaben der meisten Autoren zwischen 20-30%. So kam im Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen der Jahre 1948-58 bei 1500 Diabetikern eine familiäre Belastung in 23% vor (13). WENCKENBACH konnte 1961 bei 376 Diabetikern der Münchner Medizinischen Poliklinik in 34% eine positive Familienanamnese erheben, "wobei sich nur bei solchen Patienten die sehr schlecht über ihre Familienanamnese Bescheid wußten, ein deutlicher Abfall hinsichtlich der angegebenen Diabetesheredität beobachten ließ" (99). GÜNTHER sah bei 10 000 Patienten eines Diabetikererholungsheims in der DDR im Jahre 1963 in 27,9% eine familiäre Häufung (31). Dem-

gegenüber konnte an der JOSLIN-Klinik 1957 bei 4054 Kindern bereits in 41,6%, für eine ausgewählte Gruppe von 1072 Diabetikern mit Krankheitsbeginn bereits in der Kindheit und einer Dauer von mehr als 20 Jahren sogar in 57% Erbllichkeit nachgewiesen werden (39a). Das College of General Practitioners ermittelte 1965 in England bei 40% der Diabetiker Heredität. Dabei wiesen von den insulinbehandelten Patienten 44% und von den mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten 42% eine positive Familienanamnese auf (zitiert nach 98). Diese Werte decken sich mit unseren Zahlen. Nach den neueren Lehrbüchern lassen sich heutzutage "in etwa 30%" (84) bzw. "rund 40% der Diabetiker" (10) zuckerkrankte Familienangehörige finden. RIMOIN (75) vertritt die Ansicht, es sei grundsätzlich unmöglich, die Daten verschiedener Untersucher zu vergleichen, da die Definition des "erkrankten Familienangehörigen" von Studie zu Studie variere (75, ausführliche Literaturangaben). Sicherlich wird in neueren Untersuchungen, die mit verfeinerten diagnostischen Techniken, z.B. dem oralen bzw. intravenösen Glucosetoleranztest arbeiten, ein weitaus höherer Prozentsatz "erkrankter" Blutsverwandter gefunden als durch die Klinik. So konnten KÖBBERLING et al. (46) mit Hilfe von Glucosebelastungstests im Jahre 1969 bei 727 Verwandten 1. Grades von Altersdiabetikern, bei denen bis zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Diabetes bekannt war, in 30,8% eine sichere diabetische Stoffwechselstörung diagnostizieren. Es überrascht nicht, daß dieser Prozent-

satz viermal so hoch ist als der 1952 von THOMPSON (90) rein klinisch ermittelte. Bleibt abschließend zu sagen, daß - trotz nicht unwesentlicher Abweichungen der Ergebnisse der verschiedenen Studien im Detail, welche durch die oben angeführten historischen und methodischen Gesichtspunkte verständlich werden - aus dem Schrifttum, das wir überblicken, die große Bedeutung genetischer Faktoren bei der Erkrankung Diabetes mellitus ersichtlich ist, "ohne daß es jedoch zu übereinstimmenden Vorstellungen über die Art und Weise der Mitwirkung genetischer Faktoren gekommen wäre" (38).

4.2. Insulintherapie

4.2.1. Insulintagesbedarf

Wir überblicken nur wenige Veröffentlichungen, in denen der Insulintagesbedarf von Diabetikern an einem unausgewählten Kollektiv, z.B. einer Ambulanz ermittelt wurde. Die täglich applizierte Insulindosis des untersuchten Patientenguts wird zwar häufig in klinischen Studien erwähnt, jedoch lediglich als Einflußgröße, keineswegs aber als Zielgröße der Arbeit, d.h. sie wurde in diesen Fällen nur zur Dokumentation der Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen angeführt. Die uns aus dem Schrifttum zugängliche Verteilung der Insulintagesdosen in 5 Kollektiven von Diabetikern, welche im Zeitraum 1956-70 in 5 verschiedenen Universitätskliniken behandelt wurden, zeigt Tab. 16.

Tab. 16: Vergleich des Insulintagesbedarfs bei 6 Patientenkollektiven großer Medizinischer Kliniken (in Prozent der untersuchten Patienten).

Autor	Jahr	n	< 20 I.E.	20-39 I.E.	40-59 I.E.	> 60 I.E.
BUSCHMANN (13)	1956	456	23,2	43,6	22,8	10,4
BECKER (4)	1963	150	3,3	58,0	35,3	3,3
DITSCHUNEIT (21)	1966	1089	5,2	35,5	33,7	25,5
KÜHN AU (49)	1968	319	19,0	40,0	28,0	13,0
KNICK (108)	1970	171	1,0	32,0	32,0	35,0
Diese Arbeit	1978	376	4,5	38,7	37,1	19,7

Über 40 I.E., mehr also als der durchschnittliche Tagesbedarf beim pancreatektomierten Menschen (16) ist, injizierten von den Erwachsenenendibetikern der II. Med. Universitätsklinik Mainz 67%, in der Diabetikerambulanz der Med. Universitätsklinik Frankfurt/Main 59% der insulinbedürftigen Patienten und in unserem Kollektiv 57% der insuliniierten Diabetiker. Auffallend ist in diesem Vergleich die starke Diskrepanz im Prozentsatz der Patienten, die eine höhere tägliche Dosis als 60 I.E. benötigten. In letzter Zeit wird von einigen Autoren kontrovers diskutiert, inwieweit der durchschnittliche Insulintagesbedarf bei Verwendung chromatographisch gereinigter Insuline tiefer liege als bei der von herkömmlichen Präparationen (24,48,89,95,19).

Bei der breiteren Anwendung dieser neuen Insulinaufbereitungen in unserem Patientengut wäre eine eventuelle Dosisreduktion in Bezug auf ältere Untersuchungen zu erwarten. Freilich führt FEDERLIN (25) mehrere Gründe an, weshalb die Beurteilung des Effekts chromatographierter Insuline im Vergleich zur Vorära keineswegs einfach sei, wobei ein Punkt, nämlich die Gegenüberstellung ungleicher Kollektive, auch unsere tabellarische Zusammenstellung tangiert. Nach TEUSCHER (89) ist es wahrscheinlich, daß "eine geringe Korrelation" (?) zwischen Insulinantikörperkonzentration und Insulindosis besteht, jedoch "kommen hier verschiedene Autoren zu verschiedenen Ergebnissen" (89). CREUTZFELDT et al. (17) zogen aus ihren Untersuchungen bei 137 Patienten den Schluß, daß die Häufigkeit eines Nachweises von Insulinantikörpern mit dem Insulinbedarf korreliert ist, jedoch keine Korrelation zwischen dem einzelnen Titerwert und dem täglichen Insulinbedarf besteht. KERP (45) meint, daß "sich insulinbindende Antikörper auch ohne Bestehen einer Insulinresistenz in der Beeinflussung des täglichen Insulinbedarfs gegenüber anderen Insulinantagonisten durchsetzen". Bei der Betrachtung des gesamten Problems darf man nicht vergessen, daß der tägliche Insulinbedarf auch von den gut bekannten Variablen (Diät, eigene endogene Insulinproduktion, vielfältige Stressfaktoren, körperliche Aktivität) abhängig ist (89). Daß vor allem die Normalisierung des Körpergewichts eine wesentliche Verminderung des Insulinbedarfs zur Folge hat, geht eindrucksvoll aus den Untersuchungen von KUNKEL et al. (50) hervor.

So sahen sich die Autoren zur Mahnung veranlaßt, "... sollte Insulin bei übergewichtigen Erwachsenenenddiabetikern nur unter kritischer Beurteilung der Dosen Verwendung finden" (50). Das Dilemma eines hohen täglichen Insulinbedarfs sollten abschließend drei Zitate aus im Abstand von 30 Jahren erschienenen Monographien beleuchten. So schreibt BERTRAM 1947: "Die durchschnittlich vom Zuckerkranken benötigten täglichen Insulindosen liegen zwischen 20 und 50 Einheiten. In der Dauerbehandlung haben Dosen über 70 Einheiten keinen Nutzen" (9b). SAUER faßt 1977 zusammen: "Die Aussichten für eine befriedigende Einstellung sind jedoch oberhalb 35-50 I.E. begrenzt" (78). Schließlich schrieb JOSLIN vor knapp 35 Jahren: "It is exceptional for an intelligent and faithful patient to require more than 50 units in twenty-four hours" (41c).

4.2.2. Insulininjektionen pro Tag

Wir konnten in der Literatur nur eine Arbeit einsehen, in der die Zahl der täglichen Insulininjektionen der untersuchten Patienten vermerkt war. In diesem Kollektiv von 150 Diabetikern der Universitätspoliklinik München waren im Jahre 1963 noch 54,3% der Patienten auf nur eine tägliche Injektion eingestellt (4), während dieser Prozentsatz in unserem Krankengut nur bei 18% liegt. Dies unterstreicht die Tatsache, daß man heute zunehmend versucht, durch mehrmalige, auf den Tag verteilte Injektionen das physiologische Verhalten möglichst genau nachzuvollziehen. JOSLIN verweist im Jahre 1959

darauf, daß "the Toronto workers early taught us the advantages of the multiple over the single dose" (39d). Inzwischen vertreten verschiedene Autoren die Ansicht, daß dadurch die diabetische Stoffwechsellage verbessert und das Auftreten zumindest der Mikroangiopathien hinausgezögert wird (37,47,51,54). JOSLIN selbst sieht zwei Möglichkeiten, die Effektivität der Insulintherapie zu maximieren: einerseits die kontinuierliche Verabreichung des Insulins und andererseits die Entwicklung eines "idealen Insulins", welches nach Injektion in den Körper nur bei Hyperglykämie seine Wirkung entfaltet (39d). Durch ein glucose-kontrolliertes Insulin-Infusionssystem versucht man heutzutage, diesem Ziel näherzukommen (111).

4.3. Qualität der Stoffwechselführung

4.3.1. Beurteilungsmaßstäbe in der internationalen Literatur

Es wurden schon diverse Versuche unternommen, arithmetische Kennziffern zur Beurteilung der Güte und Stabilität der Stoffwechsellage des Diabetikers zu entwickeln. Vor allem MOLNAR (66,67) und SCHLICHTKRULL (82) haben erhebliche Aufmerksamkeit darauf verwandt und mit Hilfe von Statistikern rechnerisch relativ komplizierte und ausgefeilte Parameter entwickelt, die mit einer einzigen Zahl Auskunft über das Stoffwechselverhalten eines Patienten über einen bestimmten Beobachtungszeitraum hin geben (Tab. 17).

Tab. 17: Meßgrößen für die Güte und Stabilität des Stoffwechselverhaltens eines Diabetikers im internationalen Schrifttum.

Autor	Jahr	Meßparameter
MOLNAR(67)	1965	MBG= Mean Blood Glucose= Arithmetische Mittel der Blutzuckerwerte
SERVICE(87)	1970	MAGE = Mean Amplitude of Glycemic Excursions = Mittelwert der Blutzuckerzunahme bzw. -abnahme
MOLNAR(66)	1972	MODD = Mean Of Daily blood glucose Differences = Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen an verschiedenen Tagen zur gleichen Tageszeit gemessenen Blutzuckerwerten
SCHLICHTKRULL (82)	1965	M-value = quantitative Kennziffer der Abweichung verschiedener Blutzuckerwerte in einer 24h-Periode von einem willkürlich ausgewählten Standardwert (=120mg/dl)
SCHLICHTKRULL (82)	1965	Δ BS-value = maximale Blutzuckeramplitude = Blutzuckermaximalwert minus Blutzuckerminimalwert
MOLNAR(67)	1965	Lability Index = Mittelwert + 3 Standardabweichungen der Urin-glucose (g/24h)

Allein die Tatsache, daß so viele mögliche Parameter zur Beurteilung der Stoffwechsellage angegeben werden, ist - wie

in allen Bereichen der Medizin - ein Hinweis dafür, daß es den gültigen allgemeinverbindlichen arithmetischen Parameter noch nicht gibt. Sämtliche der oben angegebenen Indices wurden primär an hospitalisierten, kontinuierlich überwachten Patienten entwickelt, von denen viele Stoffwechsel-daten über vergleichsweise kurze Beobachtungszeiträume zur Verfügung standen. Dies und die Klassifizierung des Stoffwechselverhaltens bei ambulanten Patienten über Zeiträume von Jahren und Jahrzehnten sind sehr differente Probleme. Die Bewertung der Einstellungsqualität bei ihren ambulanten Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren versuchten KNICK et al. (108) mit Hilfe eines Punkteschemas zu erreichen, indem sie jeden aktuellen Meßwert mit einem entsprechenden, selbst aufgestellten Grenzwert verglichen und ihn entsprechend mit 1-3 Punkten bedachten, wobei dann durch Addition dieser Bewertungen sich die Gesamteinstellungsqualität ergab. Dieses Vorgehen deckt sich weitgehend mit dem von JAHNKE vorgeschlagenen (35, vgl. nächster Abschnitt).

4.3.2. Kriterien der Deutschen Diabetesgesellschaft

24 Jahre nach der öffentlichen Diskussion von KATSCH et al. über den Begriff "gute Diabeteseinstellung" (43) wurden im Jahre 1974 im Auftrag der Deutschen Diabetesgesellschaft von JAHNKE Kriterien und Richtwerte zur Beurteilung der Diabeteseinstellung erarbeitet (35). Das Resultat einer Umfrage bei 69 Diabetologen war ein Klassifikationsschema, welches

eine Unterteilung des Kollektivs der insulinbehandelten und des der mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten in jeweils 3 "Gütegruppen" beinhaltet. Dieses Schema wurde von verschiedenen Autoren (59,85) modifiziert; es ermöglicht dem Arzt eine schnelle, keinen großen Rechenaufwand erfordernde Beurteilung der aktuellen Stoffwechseleinstellung mit den Mitteln der Praxis. Es beinhaltet in der Form nach JAHNKE nicht nur Parameter des Glucosestoffwechsels, sondern auch solche des Fettstoffwechsels und nicht zuletzt das Körpergewicht. Wir haben in unserer Arbeit eine modifizierte Form nach SCHÖFFLING (85) und MEHNERT (59) herangezogen (Tab. 18).

Tab. 18: Einstellungskriterien des Diabetes mellitus, ausschließlich nach Parametern des Glucosestoffwechsels (modifiziert nach SCHÖFFLING (85) und MEHNERT (59)).

Einstellung	Blutzucker(1h postprand.)	Glucosurie/24h
a) Insulinbehandelte Diabetiker		
I = gut	< 180 mg/100 ml	< 10 g/24h
II = befriedigend	< 250 mg/100 ml	< 25 g/24h
III = schlecht	> 250 mg/100 ml	> 25 g/24h
b) Mit oralen Antidiabetika behandelte Patienten		
I = gut	< 150 mg/100 ml	negativ
II = befriedigend	< 200 mg/100 ml	< 5 g/24h
III = schlecht	> 200 mg/100 ml	> 5 g/24h

Während wir jeweils die mittlere postprandiale Blutglucose bzw. die mittlere 24h-Glucosurie aus den zur Verfügung stehenden Einzelwerten ermittelten und aufgrund dieser errechneten Durchschnittsgrößen nach den Kriterien von Tab. 18 klassifizierten, schlägt JAHNKE vor, sich danach zu richten, ob "die überwiegende Mehrzahl der systematisch kontrollierten Parameter (im Untersuchungszeitraum) den Richtwerten entspricht" (35). Wie unterschiedlich die Vorstellungen von einer guten Diabeteseinstellung sind, wird in der JAHNKE-Studie dadurch deutlich, daß die von den befragten Diabetologen als "gut" bezeichneten postprandialen Blutzuckerwerte sich zwischen den weiten Grenzen 120 und 250 mg/dl bewegten (35). Auch hinsichtlich der Frage, inwieweit zur Beurteilung der Einstellung klinische oder chemische Kriterien vorrangig sind, herrscht eine gewisse Unsicherheit. SAUER (79) meint, daß der Therapeut hinsichtlich der Einstellung des Diabetes mellitus in einer günstigeren Position sei als bei anderen chronischen Erkrankungen, da er die Wirkung seiner Maßnahmen relativ einfach laborchemischen Parametern überprüfen könne und sich nicht auf subjektive Angaben zu verlassen brauche. CONSTAM hingegen zeigt sich kritisch und äußert, daß "die Beurteilung der Qualität der Therapie sehr schwierig "sei, weil" wir dabei zum Teil von den Angaben der Patienten abhängig sind" (15). Er bezeichnet in seiner berühmten Langzeitstudie die Einstellung dann als gut, "wenn die Zuckerkranken dauernd danach trachteten, durch

regelmäßige Ernährung,, systematische ärztliche Überwachung die Stoffwechselstörung so gut wie möglich zu kompensieren" (15); daneben zog er noch chemische Kriterien heran, die aber keineswegs mathematisch genau definiert waren. MEHNERT (61) sieht als gute Diabeteseinstellung einen Zustand an, "bei dem durch kaloriengerechte Diät und gegebenenfalls mit Medikamenten die Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels sowie das Körpergewicht weitgehend normalisiert werden", und drückt damit implizit aus, daß er eine durchaus denkbare Normalisierung der chemischen Parameter ohne adäquate diätetische Therapie nicht als gute Einstellung bezeichnen würde. JAHNKE zieht aus seiner Umfrage das diplomatische Resümee, daß klinische und chemische Kriterien nicht als echte Alternativen gelten können, stellt aber auch klar heraus, daß nur 6% der befragten Diabetologen die Grundlagen zur Beurteilung der Diabeteseinstellung allein in individuellen Voraussetzungen sehen, 52% in gewissen Richtwerten und immerhin 46% in definierten Standards.

4.3.3. Postprandialer Blutzuckerwert versus 24h-Glucosurie bei insulinbehandelten Diabetikern.

Wie unsere Untersuchung zeigte (siehe Abb. 5 und Abb. 6) besteht - insbesondere bei labilem insulinabhängigem Diabetes mellitus - keine oder nur eine sehr schwache Korrelation zwischen einem einzelnen, vormittags beim ambulanten Patienten ermittelten postprandialen Blutzuckerwert und der 24h-

Zuckerausscheidung im mitgebrachten Sammelharn des Vortages. Nach MEHNERT (58) beruht die fehlende Übereinstimmung zwischen Blut- und Harnzuckerwerten "am häufigsten auf einem Denkfehler", indem "der mitgebrachte Sammelharn vom Vortage stammt und gerade beim labilen Diabetiker an zwei verschiedenen Tagen durchaus unterschiedliche Stoffwechselbedingungen vorliegen können" (58). Demgegenüber zieht MOLNAR aus seinen Untersuchungen an 18 insulinbedürftigen Diabetikern bei denen er als einzige statistisch signifikante Korrelation eine solche zwischen dem nachmittäglichen postprandialen Blutzucker und der 5h-Glucosurie desselben Nachmittags fand, aber weder eine zwischen postprandialen Blutzuckerwerten und 24h-Glucosurie noch zwischen Nüchternblutzucker und 24h-Glucosurie, den etwas skeptischen Schluß: "The general lack of close relationship between averages of accurately timed blood measurements and urinary glucose quantitation prints out the danger of excessive dependence on isolated blood glucose levels as a means of monitoring diabetic regulation" (67). Wir glauben, daß aus unseren, mit den Erfahrungen MOLNAR's übereinstimmenden Ergebnissen ersichtlich wird, daß man beim insulinbedürftigen Patienten nicht von der Höhe eines postprandialen Blutzuckerwertes auf die entsprechende 24h-Zuckerausscheidung im Harn schließen kann und deshalb deren Untersuchung überflüssig wäre. Welchen der beiden Werte man als "zuverlässiger" zur Erfassung des Stoffwechselzustandes ansehen kann, war nicht Gegenstand der Untersuchung.

Aus dem Studium des Schrifttums haben wir den Eindruck gewonnen, daß die Auffassungen diesbezüglich unterschiedlich sind. Der 24h-Glucosurie wird zur Beurteilung der Stoffwechsellage von vielen Diabetologen auch heute noch eine große Aussagekraft zugebilligt, doch werden in größerem Maße als früher die Parameter Blutzucker und Blutlipide - nicht zuletzt unter dem modernen Aspekt der Lehre von den Risikofaktoren - zur Stoffwechselbeurteilung herangezogen. NAUNYN sah noch in der Glucosurie das einzig zuverlässige und genaue Maß, mit welchem die Schwere der Krankheit gemessen werden kann (zitiert nach 39c). JOSLIN fordert die tägliche Kontrolle der 24h-Urinzuckerausscheidung beim juvenilen Diabetiker als "an invaluable guide in treatment" (39e). Die 24h-Glucosurie sei zwar kein absoluter Gradmesser für die Stoffwechselkontrolle, jedoch in der Mehrzahl der Fälle ein ausreichend genauer Parameter (39f). Sie sollte vor allem auch im Vergleich mit den Kohlenhydraten in der Diät studiert werden (39d; vgl. dazu auch "Kohlenhydratbilanz" in 35). Nach BERTRAM (9c) unterrichtet über die Einstellungsqualität mit genügender Genauigkeit die 24h-Urinzuckerbestimmung und nur bei Aglykosurie muß der Blutzucker zur Kontrolle herangezogen werden. In neuerer Zeit betont SCHÖFFLING (85), daß auf die Untersuchung des Sammelharns größter Wert zu legen sei, insbesondere weil er bei fraktionierter Sammlung auch Auskunft über die Stoffwechselsituation in der Nacht gibt. SAUER (78) spricht zwar

dem täglichen Glucoseverlust im Harn eine wichtige Hinweisfunktion zur Erfassung einer eventuellen Stoffwechseldekomensation zu, hält aber Rückschlüsse auf den Blutzuckertagesverlauf daraus nur in äußerst begrenztem Umfang für möglich. Schließlich konstatiert JAHNKE: "Zur Beurteilung des Glucosestoffwechsels werden postprandiale Blutzuckerwerte bevorzugt; die Kontrolle der Harnzuckerausscheidung reicht ... nicht aus" (35). Zusammenfassend kann man sagen, daß die 24h-Glucosurie zum gegenwärtigen Zeitpunkt als ein unerläßliches Glied in der Untersuchungskette von Stoffwechselparametern beim insulinbedürftigen Diabetiker betrachtet werden muß trotz der bekannten methodischen Schwäche, der vielfach fehlerhaften Harnsammlung und der Ermangelung eines Kontrollparameters, welcher eine komplette und zeitgerechte Harnsammlung und damit die methodische Brauchbarkeit im Einzelfall verifizieren könnte.

4.3.4. Ausblick auf möglicherweise aussagekräftigere Alternativen.

Sicherlich würde die häufige, wenn nicht routinemäßige Erstellung von Blutzuckertagesprofilen in der ambulanten Betreuung insulin behandelter Patienten eine umfassendere Information über Rhythmik und Verlauf des Glucosestoffwechsels vermitteln und den behandelnden Arzt vor der Überinterpretation eines einzigen, punktuellen Meßwertes schützen. Auch eine Langzeitbeurteilung der Einstellungsqualität wäre

so besser möglich, z.B. unter Einbeziehung des MOLNAR'schen MODD-Wertes und der Errechnung einer jeweiligen "Tages-MBG", aus deren Gesamtheit dann der MBG-Wert im Beobachtungszeitraum errechnet werden könnte. So nimmt es nicht wunder, daß in der Umfrage von JAHNKE (35) 52% der befragten Diabetologen das Tagesprofil als erforderlich, 35% als erwünscht zur Beurteilung der Diabeteseinstellung ansehen. Freilich stehen der praktischen Durchführbarkeit vielfach finanzielle und organisatorische Probleme im Wege und nicht zuletzt ist dieses Vorgehen für den Diabetiker selbst beschwerlich und unbequem, so daß in diesem Bereich zwischen theoretisch Erwünschtem und praktisch Realisiertem wohl vielerorts noch ein gewisser Spalt klafft.

Der erst in jüngster Zeit von GABBAY et al. entwickelte Hb_{A1c}-Test (glycosylated hemoglobin test) könnte nach Auffassung seiner Schöpfer in der Zukunft eine objektive Beurteilung des Grades der Blutzuckerkontrolle eines Diabetikers über einen Beobachtungszeitraum von Jahren ermöglichen (26). Inwieweit dieser Test bei methodischer Vereinfachung und Reduzierung des erforderlichen Zeitaufwandes tatsächlich das Rüstzeug des Diabetologen erweitert und verbessert, muß die zukünftige Praxis zeigen.

Abschließend sollen zwei Zitate zeigen, daß es durchaus strittig ist, ob auch fernerhin der, auch im GABBAY'schen Test anvisierte Parameter Blutzucker als der verbindliche Index zur Beurteilung der Stoffwechselkontrolle angesehen

werden wird. "Es ist durchaus möglich, daß die Spätschäden Manifestationen des gestörten Stoffwechsels sind, aber durch subtilere Faktoren vermittelt (mediated) werden als durch die schlichten Parameter Hyperglykämie und Glucosurie (simple hyperglycemia and glycosuria)" (DANOWSKI, zitiert nach 54). Und: "... wir suchen nach zuverlässigeren Indices der Stoffwechselkontrolle und sind heute darauf vorbereitet, den Blick auf andere Meßgrößen zu richten als den im allgemeinen benutzten Blutzucker" (54).

4.4. Zusätzliche Risikofaktoren bei Diabetikern

4.4.1. Hypertonie und Diabetes mellitus

"Until recently, the increased frequency of hypertensive vascular disease in diabetes has not received much attention. Even now some authorities doubt this predisposition, and only the newer textbooks give it more than casual comments" (22). Tatsächlich findet sich z.B. in der 8. Auflage des JOSLIN'schen Standardwerkes im Jahre 1946 im Index das Stichwort "hypertension" überhaupt nicht. Bei eingehender Lektüre des Buches kann man freilich in einigen wenigen Zeilen Erkenntnisse finden, die auch heute nicht anders formuliert werden: "Die Bedeutung des Blutdrucks beim Diabetes mellitus liegt in seiner prognostischen Bedeutung hinsichtlich der vaskulären Komplikationen" (40b). Und von VOLHARD wurde immer wieder die Bemerkung

zitiert, er habe niemals eine Retinitis diabetica ohne Hochdruck gesehen (30). Nach MEHNERT (62) besteht die wichtigste Gemeinsamkeit der Krankheiten Hypertonie, Diabetes mellitus und Mastfettsucht darin, daß sie in einem sehr viel häufigeren Ausmaß zusammentreffen als es dem Zufall entspricht. Demgegenüber bestreitet KEEN (44) eine erhöhte Prävalenz der Hypertonie bei Diabetikern, während er in der Kombination von Diabetes und Hypertonie eine beträchtliche Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer obliterierenden Angiopathie sieht.

Tab. 19 zeigt die Prävalenz der Hypertonie bei Diabetikern, wie sie von verschiedenen Untersuchern seit dem Jahre 1950 festgestellt wurde.

Tab. 19: Häufigkeit von Hypertonie bei Diabetes mellitus
(Angaben in % der untersuchten Patienten).

Autor	Jahr	n	Männer	Frauen	insgesamt
MARTENSSON(56)	1950	163	42%	61%	-
AARSETH(1)	1953	310	28%	52%	-
BELL(6)	1953	971	61%	68%	-
MAC NEAL(55)	1955	103	28%	54%	-
BRYFOGLE(14)	1957	-	-	-	28%(>50L.J. 41%)
LEWIS(52)	1958	654	36%	56%	-
PATHANIA(69)	1961	349	29%	24%	-
RUDNICK(77)	1962	108	41%	41%	-
CONSTAM(15)	1965	527	36%	42%	-
DANOWSKI(18)	1966	374	15%	24%	-
PELL(70)	1967	662	36%	43%	-
SCHIMMLER(80)	1970	948	-	-	66%
GARCIA(27)	1974	-	28%	24%	-
DIETERLE(20)	1975	-	-	-	66%
PETZOLDT(72)	1975	410	-	-	46%
v.SCHWEDER(36)	1975	105	-	-	54%
MERTZ(65)	1977	-	-	-	44%
NÜSSEL(94)	1977	-	22%	39%	-
Diese Arbeit	1978	401	-	-	39%

Die Tatsache, daß diese im Schrifttum angegebenen Zahlen stark variieren, ist dadurch zu erklären, daß sie an unterschiedlich strukturierten Kollektiven ermittelt wurden. So basieren die BELL'schen Zahlen auf der Auswertung von 1465 Autopsien von Diabetikern, diejenigen vieler der aufgeführten Autoren wurden an angiologischen bzw. kardiologischen Patientengut ermittelt. Zudem wird die Prävalenz der Hypertonie durch die Parameter, Gewicht und Alter beeinflusst; so beträgt die Häufigkeit der Hypertonie bei Adipositas nach SCHLICK (83) bereits 30%. Unsere Zahlen, die eine Hypertonie bei 65,1% der mit oralen Antidiabetika behandelten, hingegen nur bei 29,1% der insulinbehandelten Patienten aufzeigen und sich weitgehend mit den Angaben von PETZOLDI et al. (72) decken, legen den Schluß nahe, daß die Hypertonie vor allem eine Begleiterkrankung des "Erwachsenendiabetes" darstellt, von der noch nicht bekannt ist, ob sie in kausaler Beziehung zur Zuckerkrankheit steht. Nach BELL (6) erhöht Diabetes mellitus die Inzidenz von Hochdruckleiden bei Männern erst nach dem 50. Lebensjahr, bei den Frauen um 50%, bei Frauen um 20%. Hingegen fanden BELL & D'ALONZO (76) ein um etwa 50% häufigeres Vorkommen von Hypertonie bei Diabetikern im Vergleich zu Kontrollpersonen unabhängig von Alter und Geschlecht, wobei interessanterweise das Vorkommen von Bluthochdruck in umgekehrtem Verhältnis zur täglich applizierten Insulindosis stand (>50 I.E. Hypertonie in 13,6%, <50 I.E. in 35%,

kein Insulin: Hypertonie in 40%). In der Framingham-Studie fand sich kein signifikanter Unterschied in der Hypertoniehäufigkeit zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden (27).

Es läßt sich zusammenfassend sagen, daß in der Frage "Diabetes mellitus und Hypertonie" durch die bis dato vorliegenden Befunde weder auf statistischem noch auf pathophysiologischem Gebiet eine Klärung erreicht werden konnte.

4.4.2. Hyperlipidämie und Diabetes mellitus

Daß bei Diabetikern die Serumlipide häufig erhöht sind, ist schon lange bekannt. Trotzdem ist der Zusammenhang von Diabetes mellitus und Hyperlipidämie relativ selten und oft nur an einer kleinen Zahl von Patienten untersucht worden (97). Vor allem die Bedeutung der Triglyceride beim Diabetes mellitus ist wohl erst durch ALBRINK (2,3) in die Diskussion gebracht worden. Sie machte deutlich, daß vor allem bei unkontrolliertem Stoffwechsel die Triglyceride häufiger und exzessiver erhöht sind als das Serumcholesterin (2). Obwohl es aufgrund der verschiedenen Einflußgrößen, wie Alter, Körpergewicht und Stoffwechsellaage (57) problematisch ist, die von verschiedenen Untersuchern festgestellten prozentualen Häufigkeiten von Hyperlipidämien bei Diabetikern zu vergleichen, zeigt Tab. 20 eine solche Aufschlüsselung.

Tab. 20: Häufigkeit von Hyperlipidämien bei Diabetikern

Autor	Hypertriglyceridämie	Hypercholesterinämie
Bergqvist (8)	35%	19%
Wilson (102)	22%	21%
Reimer (74)	36%	40%
Rodger (76)	36%	2%
Perret (71)	22%	13%
Wahl (97)	34%	9%
Nüssel (94)	41%	33%
v. Schweder (36)	43%	9%
Diese Arbeit	29%	9%

Die angegebenen Zahlenwerte differieren offensichtlich erheblich. Sie liegen bei der Hypertriglyceridämie zwischen 22 und 43%, bei der Hypercholesterinämie in einem noch größeren Streubereich von 2 - 33%. Hilfreich ist vor allem ein Vergleich der Häufigkeit von Hyperlipidämie bei Diabetikern und einer Kontrollgruppe. Hier ergab sich in der Framingham-Studie weder bezüglich der mittleren Serumcholesterinkonzentration noch bezüglich der Häufigkeit einer Hypercholesterinämie ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen (27). MERTZ beobachtete im Gesamtkollektiv seiner Kurpatienten bei 17,8% eine Hyperlipidämie, im Subkollektiv der Diabetiker bei 26,3% (65). Der Großteil der Diabetiker

mit Hypertriglyceridämie ist übergewichtig (71); andererseits beträgt die Häufigkeit der Hyperlipidämie bei Adipositas bereits 25-40% (83). Übereinstimmend wird von WILSON (102) sowie PERRET (71) eine Hypertriglyceridämie vor allem bei Diabetikern des Erwachsenentyps konstatiert, was durch unsere Untersuchung bestätigt wird. Hinsichtlich der Hypercholesterinämie ergibt sich aus unserer Arbeit wie auch aus der einschlägigen Literatur kein Hinweis auf eine ähnliche, typusspezifische Konstellation.

4.4.3. Hyperurikämie bei Diabetes mellitus

Soweit wir das Schrifttum überblicken, haben sich nur wenige Untersucher mit der Gichtmorbidity bzw. der Hyperurikämiehäufigkeit bei Diabetikern beschäftigt. JOSLIN äußerte aufgrund der klinischen Erfahrung die Ansicht, daß Gicht bei Diabetikern ungewöhnlich sei und nur in einem Verhältnis 1:1500 auftrete (39g). BECKETT & LEWIS (5) fanden bei 1000 Diabetikern mit 0,8% und WHITEHOUSE & CLEARY (101) bei 500 Diabetikern mit 1,6% keine erhöhte Gichtprävalenz. Die 1971 veröffentlichte Studie der JOSLIN-Klinik zeigt ein Gichtvorkommen von 0,3 - 0,4% bei manifesten Diabetikern (73). BRAUCH & HEPP meinen zusammenfassend, daß entgegen früherer Ansicht eine Arthritis urica bei Diabetikern nicht häufiger vorzukommen scheint als bei Nichtdiabetikern (11).

In der Framingham-Studie wurde kein Unterschied in der mittleren Harnsäurekonzentration zwischen Diabetikern und Vergleichspersonen festgestellt (zitiert nach 11). Verschiedene Untersucher (5,33,32) fanden sogar bei Diabetikern niedrigere Harnsäurewerte als in der Kontrollpopulation, so daß mit einem protektiven Einfluß eines Diabetes mellitus auf die Entstehung einer Hyperurikämie zu rechnen ist (33,65). Bei unserer eigenen Arbeit fiel auf, daß die Patienten mit Erwachsenenenddiabetes und oraler Therapie 15-mal so häufig eine Hyperurikämie aufwiesen als die insulinbehandelten Patienten. Da wir in der Literatur keine entsprechenden Aufschlüsselungen finden konnten, möchten wir uns einer Deutung dieses Resultates, welche nur spekulativer Natur sein könnte, enthalten.

4.4.4. Diabetes mellitus und Übergewicht

"How can diabetes be prevented? Above all things do not become forty and fat". (E.P. JOSLIN, 41a)

Obwohl seit geraumer Zeit mit allen Mitteln medizinischer Forschung versucht wird, die Ursachen der Adipositas aufzudecken, sind unsere Kenntnisse nur bruchstückhaft und vielfach verwirrend (88). Dies ist umso bedauerlicher, als schon seit Jahrzehnten bekannt ist, daß die Fettsucht den "gewichtigsten" Risikofaktor für die Manifestation der häufigsten Stoffwechselkrankheit, des Diabetes mellitus, darstellt. Nach v. NOORDEN ist die Fettsucht bei etwa 40%

der Fälle der "Erwecker" der Zuckerkrankheit (zitiert nach 9d); und JOSLIN meint, wir sollten dankbar dafür sein, daß gerade die Fettsucht diese Auslöserfunktion habe, "because obesity is preventable" (39b). GRIES hat die seit dem Jahre 1875 (BOUCHARDT) von den diversen Autoren mitgeteilte Häufigkeit der Übergewichtigkeit bei Diabetikern tabellarisch zusammengestellt (103a), sowie auch die Häufigkeit von Glucosetoleranzstörungen bei Adipositas ohne bekanntem Diabetes mellitus (103b). Danach streuen die in der Literatur angegebenen Zahlen zwar erheblich - Häufigkeit von Übergewicht bei Diabetikern 25-80%, Häufigkeit der Glucosetoleranzstörungen bei Adipösen 20-65% -, zeigen aber in ihrer Gesamtheit deutlich die enge Verflechtung zwischen den beiden Leiden, wie sie auch in einer multinationalen Studie von WEST & KALBFLEISCH (100) innerhalb und zwischen verschiedenen Ländern und Rassen beobachtet wurde. Diese Syntropie von Diabetes mellitus und Adipositas - nach HOLTMEIER (34) gilt ein Übergewicht über 20% als Fettsucht - besteht nach unserem Eindruck vor allem für den Typ des Erwachsenendiabetes.

Seit der Veröffentlichung von KUNKEL et al. (50) ist der positive Einfluß der Gewichtsreduktion auf den Verlauf des Erwachsenendiabetes unbestritten. Umgekehrt wurde in letzter Zeit von mehreren Autoren eine signifikante Besserung der Glucosetoleranz unter Gewichtsreduktion bei extrem adipösen Personen beschrieben (7,53), während bei mäßig

Adipösen kürzlich durch alleinige Zuckerkarenz hinsichtlich einer Verbesserung der Glucosetoleranz über durchaus mit der Gewichtsreduktion gleichwertige Resultate berichtet wurde (81). Auf eine bemerkenswerte Stabilität im Körpergewicht, insbesondere der mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten, bei denen eine Gewichtsabnahme vielfach erwünscht wäre, hat GOODNER (28) in einer interessanten 5-Jahres-Studie an 367 ambulanten zuckerkranken Patienten hingewiesen. Nur eine Minderheit der Patienten verzeichnete im Beobachtungszeitraum eine Gewichtsabnahme, nur sehr selten kam es zu einer Gewichtszunahme, meist zu Beginn einer Insulintherapie. Diese "Homöostase des Körpergewichts", die wir, ohne sie quantitativ erfasst zu haben, in der Tendenz auch in unserem Patientengut glauben beobachtet zu haben, an einem großen Personenkreis nachzuprüfen und die zugrundeliegenden Mechanismen zu analysieren, um sie therapeutisch durchbrechen zu können, mag lohnend sein. So muß zwar zum gegenwärtigen Zeitpunkt "die Gewichtsreduktion als kausale Therapie des Erwachsenen-Diabetes mit Adipositas angesehen werden" (109), diesbezügliche therapeutische Erfahrungsberichte sind aber leider (volens? volens?) mehr kasuistischer Art (109).

4.5. Problematik der Korrelation von Spätkomplikationen und Stoffwechselfparametern

"The basic problems in the identification of biologic phenomena cannot be resolved by therapeutic trials, in which the

mathematical theories needed for statistical calculations receive more attention than the observational precision needed for clinical science". (42)

Inwieweit eine strenge Diabeteskontrolle mit einer Verzögerung bzw. Abschwächung des vaskulären diabetischen Spätsyndroms korreliert ist, gilt seit langem als Gegenstand einer Kontroverse. Nach SAUER (79) befassen sich über 400 Arbeiten mit diesem zentralen Problem der Diabetestherapie. Die Mehrzahl der Diabetologen bestätigt die positive Auswirkung einer sorgfältigen Stoffwechselkontrolle (Literatur bei 61 u. 80).

Nun sind mit nur wenigen Ausnahmen sämtliche diesbezügliche Langzeitstudien retrospektiv angelegt, bezogen sich also auf bereits vorhandenes Datenmaterial, z.B. im Archiv einer Klinik vorhandene Krankenakten. Die daraus erhobenen Informationen sind jedoch im allgemeinen sehr lückenhaft und durch eine nicht mehr erfaßbare Selektion verfälscht (93), was sich im Kern auch bei unserer Arbeit zeigte. Zum anderen stellt jegliche formal-statistische Korrelation eines Einzelparameters, z.B. der Stoffwechseleinstellung, mit dem Auftreten von vaskulären Spätkomplikationen in genauem Wortsinne eine Vereinfachung dar, indem man es sich zu einfach macht, wenn man vielfältige Einflußgrößen, z.B. Alter, Erkrankungsdauer, Blutdruck, Blutfette, Begleiterkrankungen, Medikation, unberücksichtigt läßt. Sehr eingehend haben sich KAPLAN & FEINSTEIN in einer umfangrei-

chen Studie (42) mit methodenkritischen Fragen innerhalb Diabetes-Langzeitstudien befaßt, insbesondere mit dem Problem der einheitlichen Klassifizierung und der Reproduzierbarkeit sowie mit der Brauchbarkeit und Spezifität der verwendeten diagnostischen Kriterien. Sie kamen in ihrer Analyse von 33 Studien, welche ihnen aus einer Gesamtheit von 149 das vaskuläre Spätsyndrom behandelnden Untersuchungen zu einem solchen Unterfangen geeignet erschienen, zu dem bedenkenswerten Ergebnis, "a predominantly statistical approach to therapeutic trial cannot be expected to resolve the existing scientific controversies about treatment, since the problems arise from defects in the selecting ..., and analyzing the ... clinical condition of the patients, and since the randomized assignment of treatment does not deal with these problems" (42). So mag es keine Rückkehr in eine vorwissenschaftliche Subjektivität sein, sondern vielmehr eine klare Markierung der Grenzen und Möglichkeiten retrospektiver Studien, wenn man sie würdigt als "Ausdruck der Erfahrung von Diabetologen, die über Jahrzehnte ihre Patienten kritisch beurteilen und sich am ehesten ein Bild davon machen konnten, welche Patienten in dieser Zeit kooperativ waren und gut eingestellt werden konnten" (61). Und es ist wohl einsichtig, daß auf lange Sicht ein kooperativer Diabetiker trotz vergleichsweise schlechterer Laborparameter besser eingestellt war als ein Ignorant, der nur auf den Untersuchungs-

tag hin hungerte. So stellt die Beurteilung des Einflusses der Langzeit-Stoffwechseleinstellung auf die Ausbildung der vaskulären Spätkomplikationen des Diabetes mellitus eine komplexe Thematik dar. Eine streng wissenschaftlich-statistische Analyse birgt methodische Probleme (42). Eine unangreifbare Arbeit steht aus.

5. Zusammenfassung

Bei 533 Patienten mit Diabetes mellitus (376 insulinbehandelte und 157 mit oralen Antidiabetika behandelte Patienten), die aus dem Patientengut der Jahre 1974-76 ($n = 1900$) der Diabetikerambulanz des Krankenhauses München-Schwabing aufgrund ihrer zuverlässig über einen Zeitraum von 1-7 Jahren dokumentierten Stoffwechselparameter ausgewählt worden waren, wurden Erkrankungsalter, Häufigkeit einer positiven Familienanamnese, Insulinbedarf und -injektionen pro Tag, Gewichtsverhalten und Häufigkeit der klinisch manifesten Spätkomplikationen erfaßt. Außerdem wurden mittlere postprandiale Blutzuckerkonzentration, mittlere 24h-Glucosurie, maximale Blutzucker- und 24h-Glucosurieamplitude errechnet sowie die Häufigkeit von Hypertonie, Hyperlipidämie und Hyperurikämie in diesem Kollektiv untersucht.

In 42,6% der insulinbehandelten und 41,0% der mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten waren Verwandte 1. oder 2. Grades mit Zuckerkrankheit bekannt. Annähernd 60% der insulinbedürftigen Patienten hatten einen täglichen Insulinbedarf von mehr als 40 I.E.; vier von fünf Patienten verteilten ihre Tagesdosis auf eine morgendliche und eine abendliche Injektion, während nur 18% auf eine einzige tägliche Injektion eingestellt waren. 2/3 der Patienten erhielten Intermediärinsuline, 1/3 Kombinations- oder Mischinsuline.

Zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung über einen längeren Zeitraum fehlt eine gültige und verbindliche Methodik;

die Problematik wurde diskutiert. Anhand der von uns verwandten Indizes wiesen etwa 20-30% der mit Insulin behandelten Patienten ($n = 376$) eine unbefriedigende Langzeitsstoffwechseleinstellung auf, während je 30-40% gut bzw. befriedigend eingestellt waren. Die auf orale Antidiabetika eingestellten Patienten hatten in 2/3 der Fälle eine mittlere postprandiale Blutzuckerkonzentration unter 200 mg/dl und waren zu mehr als 80% während des gesamten Beobachtungszeitraums aglycosurisch.

In der Regel fand sich keine signifikante Korrelation zwischen 24h-Glucosurie des Vortages und postprandialem morgendlichem Blutzuckerwert des Ambulanztages bei insulinbehandelten Diabetikern, so daß man sich vielfach für einen der beiden Parameter zur Beurteilung der Stoffwechsellage entscheiden mußte. Konsequenzen und Alternativmöglichkeiten wurden diskutiert. Eine Hypertonie hatten mit 65,1% mehr als doppelt so viele tablettenbehandelte als insulinbehandelte Patienten (29,1%). Noch auffälliger war dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens der "Risikofaktoren" Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie und Adipositas (Gewicht über +20%). So fand sich eine Hypertriglyzeridämie (>300 mg/dl) bei 29,1% der Patienten mit oralen Antidiabetika und bei 10,8 % der insulinbehandelten Patienten, eine Hyperurikämie ($>7,5$ mg/dl) in 18,7% der Tablettengruppe, aber nur in 1,2% der Insulingruppe, eine Adipositas (Gewicht über +20%) bei 47,4% der Patienten der ersten Gruppe und bei 19,1% der der Insulingruppe. Die

Hypercholesterinämie war in beiden Gruppen annähernd gleich häufig vertreten (>250 mg/dl bei 20-25% der Patienten). Die Ergebnisse wurden mit dem einschlägigen Schrifttum verglichen. Abschließend wurde noch kurz die Problematik der Korrelation von Stoffwechseleinstellung und dem Auftreten von Spätkomplikationen erörtert.

6. Literaturverzeichnis

1. Aarseth, S.

Cardiovascular-renal disease in diabetes mellitus:
a clinical study. Acta med.scand., Suppl. 281
(1953), 82-111.

2. Albrink, M.J., Man, E.B.

Serum triglycerides in health and diabetes.
Diabetes 7 (1958), 194-201.

3. Albrink, M.J.

Diet, diabetes, and serum lipids.
Diabetes 13 (1964), 425-429.

4. Becker, O.

Katamnestische Befragungen von Diabetikern zur
Insulintherapie. Inaugural-Dissertation, München 1963.

5. Beckett, A.G., Lewis J.G.

Gout and serum uric acid in diabetes mellitus.
Quart. J.Med. 29 (1960), 443-458.

6. Bell, E.T.

Renal vascular disease in diabetes mellitus.
Diabetes 2 (1953), 376-389.

7. Berger, M., Baumhoff, E., F.A. Gries
Gewichtsreduktion und Glucosetoleranz bei Adipositas.
Eine Verlaufsstudie über 5 Jahre. Dtsch.med.Wschr.
101 (1976), 307-311.
8. Bergqvist, N.
Serum lipids in an ambulatory diabetic clientele.
Acta med. scand. 187 (1970), 213-218.
9. Bertram, F.
Die Zuckerkrankheit, a) S.45, b) S. 105, c) S. 112,
d) S. 48, Thieme, Stuttgart 1947.
10. Bibergeil, H.
Ätiologie und Pathogenese des Diabetes mellitus.
in: Diabetes mellitus, hrsg. von H. Bibergeil,
VEB Fischer, Jena 1974, S. 63.
11. Brauch, K., Hepp K.D.
Diabetes mellitus und andere Stoffwechselkrankheiten.
In: Diabetologie in Klinik und Praxis, hrsg. von
H. Mehnert, K. Schöffling. Thieme, Stuttgart 1974, S.494.
12. Brugsch, Th.
Diabetes mellitus. Zschr. ärztl. Fortbild. 19
(1924), 586.

13. Buschmann, G., Fritze, E., Marsch, A.
Verlaufsbeobachtungen an 1500 Zuckerkranken. Dtsch.
med.Wschr. 83 (1958), 1284-1289.
14. Bryfogle, J.W., Bradley, R.F.
The vascular complications of diabetes mellitus.
Diabetes 6 (1957), 159-167.
15. Constan, G.R.
Zur Spätprognose des Diabetes mellitus.
Helv.Med. Acta 32 (1965), 287-306.
16. Creutzfeldt, W., Kern, E., Kümmerle, F., Schuhmacher, J.
Die radikale Entfernung der Bauchspeicheldrüse beim
Menschen. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.N.F.
16 (1961), 103.
17. Creutzfeldt, W., Kerp, L., Appels, A., Roth, K.
Diabetesprobleme. Dtsch.med. J. 15 (1964), 605-615.
18. Danowski, T.S., Limaye, N.R., Cohn, R.E., Grimes, B.J.,
Narduzzi, J.V., Shelkrot, J.W.
Sex distribution and frequency of diabetic concomitants
or complications, Diabetes 15 (1966), 507-510.

19. Deckert, T., Andersen, O.O., Poulsen, J.E.

The clinical significance of highly purified pig-insulin preparations. *Diabetologia* 10 (1974), 703-708.

20. Dieterle, P.

Komplikationen und Zweiterkrankungen bei Diabetes mellitus. *Med. Welt* 26 (1975), 1577-1581.

21. Ditschuneit, H., Federlin, K.

Beitrag zur Pathogenese der Insulinresistenz.
Dtsch.med.Wschr. 91 (1966), 853-859.

22. Editorial

Diabetes and hypertension. *J. Amer. med. Ass.* 202 (1967), 358-359.

23. Esmann, V., Lundbaek, K., Madsen, P.H.

Types of exudates in diabetic retinopathy. *Acta med. Scand.* 174 (1963), 375-384

24. Fankhauser, S., Michl, J.

Zwei Jahre Erfahrungen mit Monocomponent-Insulin bei Diabetikern. In: *Diabetes mellitus*, hrsg. von R. Beringer. 3. Int.Donausymposium über Diabetes mellitus, Salzburg, 10.-12.9.1973. Maudrich, Wien 1973, S. 43-47.

25. Federlin, K.

Diabetesbehandlung mit chromatographierten Insulinen.
Med. Welt 26 (1975), 1797-1801.

26. Gabbay, K.H.

Blood test may start new era in diabetes therapy
evaluation. J. Amer. med. Ass. 237 (1977), 847-850.

27. Garcia, M.J., Mc Namara, P.M., Gordon, T., Kannell, W.B.

Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham
population. Diabetes 23 (1974), 105-111.

28. Goodner, Ch.J., Ogilvie, J.T.

Homeostasis of body weight in a diabetic clinic
population. Diabetes 23 (1974), 318-326.

29. Grafe, E., Kühnau, J.

Der Diabetes mellitus des Menschen.
In: Hdb.d.inn. Med. Bd. VII, 2, hrsg. von E. Grafe
et al. Springer, Berlin 1955, S. 106.

30. Greif, St., Moro, E.

Der diabetische Kapillarschaden.
Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 133-136.

31. Günther, O.

Probleme der Genetik des Diabetes mellitus.

Internist 4 (1963), 374-384.

32. Hasslacher, Ch., Wahl, P., Vollmar, J.

Diabetes und Hyperurikämie, Dtsch.med.Wschr. 99

(1974), 2506-2510.

33. Herman, J.B. and Associates

Diabetes prevalence and serum uric acid. Diabetes 16

(1967), 858-868.

34. Holtmeier, H.J.

Volksseuche Fettsucht. Dtsch. Ärztebl. 70

(1973), 2512-2519.

35. Jahnke, K., Miss, H.D., Drost, H.

Kriterien der Bewertung der Diabeteseinstellung.

Dtsch.med.Wschr. 99 (1974), 870-883.

36. Jarosch-von Schweder, W., Huchzermeyer, H.,

Alexander, K., Mitzkat, H.J.

Arterielle Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus.

Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1827-1832.

37. Job, D. and Associates

Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. Diabetes 25 (1976), 463-469.

38. Jörgensen, G.

Die Genetik des idiopathischen Diabetes.

In: Stoffwechselkrankheiten. Hdb.d.inn.Med. VII/2B, hrsg. v. K. Oberdisse. S. 642.

39. Joslin, E.P., Root, H.F., White, P., Marble, A.

The treatment of Diabetes mellitus. Henry Kimpton, London 1959. a) S.47-50, b) S.63-65, c) S.258, d) S. 287, e) S.193-194, f) S. 104, g) S. 92.

40. Joslin, E.P., Root, H.F., White, P., Marble, A.

Bailey, C.C.

The treatment of diabetes mellitus. 8th edition, Lea & Febiger Philadelphia 1947. a) P. White, G. Pincus: The etiology and prevention of diabetes, S. 54-68. b) H.F. Root: The blood pressure. S. 498.

41. Joslin, E.P.

A diabetic manual for the mutual use of doctor and patient. Lea & Febiger, Philadelphia 1945.

a) S. 168, b) S. 13, c) S. 114.

47. Kopf, A., Tchobroutsky, G., Eschwege, E.
Serial postprandial blood glucose levels in 309
subjects with and without diabetes. Diabetes 22
(1973), 834-846.
48. Korp, W., Levett, R.E.
Erfahrungen mit Monokomponenten-Insulin.
Wien. klin. Wschr. 85 (1973), 326-330.
49. Kühnau, J.
Insulin-Allergie und Insulinresistenz.
In: Stoffwechselkrankheiten, Hdb.d.inn.Med. VII/2B,
hrsg. v. K. Oberdisse, Springer Berlin 1977. S. 847.
50. Kunkel, W., Haupt, E., Fröhlich, A. Schöffling, K.
Der Einfluß der Gewichtsreduktion auf Verlauf und
Behandlung des Erwachsenenenddiabetes. Med. Welt 23
(1972), 679-682.
51. Lawrence, R.D.
Treatment of 90 severe diabetics with soluble
insulin for 20-40 years. Brit.med.J.III (1963), 1624-1625.
52. Lewis, J.G., Symons, C.
Vascular disease in a diabetic clinic.
Lancet 2 (1958), 985-988.

53. Liebermeister, H., Daweke, H., Gries, F.A.,
Schilling, W.H., Grünklee, D., Probst, G., Jahnke, K.
Einfluß der Gewichtsreduktion auf Metaboliten des
Kohlenhydrat- und Feststoffwechsels und auf das Ver-
halten des Seruminsulins bei Adipositas. *Diabetologia*
4 (1968), 123-132.
54. Lukens, F.D.W.
The rediscovery of regular insulin. *New Engl. J. Med.*
272 (1965), 130-137.
55. Mac Neal, P.S.
The complications of diabetes mellitus. *Med. clin.*
North Amer. 39 (1955), 1607-1629.
56. Martensson, J., Palm, E.
Ocular findings in long-standing diabetes mellitus:
Report of 163 cases of at least 15 years duration.
Acta med. scand., Suppl. 246 (1950), 154-165.
57. Matzkies, F., Berg, G., Berndt, G.
Serumcholesterin-Konzentrationen bei verschiedenen
Grundkrankheiten. *Fortschr. Med.* 94 (1976), 1964-1972.
58. Mehnert, H.
Diagnose und Differentialdiagnose des Diabetes mellitus.
In: *Diabetologie*, hrsg. v. H. Mehnert. Thieme Stuttgart
1974, S. 148-149.

59. Mehnert, H., Standl, E.

Ärztlicher Rat für Diabetiker. Thieme Stuttgart
1975, S. 18.

60. Mehnert, H.

Moderne medikamentöse Behandlung des Diabetes
mellitus. Med. Welt 26 (1975), 1571-1576.

61. Mehnert, H.

Diabetische Mikroangiopathie und Stoffwechsel-
kontrolle. Dtsch.med.Wschr. 94 (1969), 42-45.

62. Mehnert, H., Kuhlmann, H.

Hypertonie und Diabetes mellitus.
Dtsch.med. J. 19 (1968), 567-571.

63. Mehnert, H., Sewering, H., Reichstein, W., Vogt, H.

Früherfassung von Diabetikern in München 1967/68.
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968), 2044-2050.

64. Mehnert, H.

Diätetische und metabolische Probleme der Gewichts-
reduktion bei Diabetikern. Dtsch.med.Wschr. 95
(1974), 1739-1742.

65. Mertz, D.P.

Zum derzeitigen Gesundheitsstand der erwachsenen
Bevölkerung. Med. Klin. 72 (1977), 1519-1524.

66. Molnar, G.D., Taylor, W.F., Ho, M.M.

Day-to-day variation of continuously monitored
glycaemia: A further measure of diabetic instability.
Diabetologia 8 (1972), 342-348.

67. Molnar, G.D., Gastineau, C.F., Rosevear, J.W.,
Moxness, K.E.

Quantitative aspects of labile diabetes. Diabetes 14
(1965), 279-288.

68. Naunyn, B.

Der Diabetes mellitus. Hölder, Wien 1906.

69. Pathania, N.S.

Cardiovascular complications of diabetes mellitus.
Brit. med. J. I (1961), 1505-1508.

70. Pell, S., D'Alonzo, C.A.

Some aspects of hypertension in diabetes mellitus.
J.Amer.med. Ass. 202 (1967), 10-16.

71. Perret, A.D., Rowe, A.S., Shamanesh, N., Allison, S.P.,
Hartog, M.

Blood lipids in treated diabetics. Diabetologia 10
(1974), 115-118.

72. Petzoldt, R., Frerichs, H., Selbmann, H.K., Überla, K.,
Creutzfeldt, W., Schöffling, K.

The natural history of diabetes mellitus: Results of
a retrospective study. 11th Annual Meeting of the
European Association for the study of diabetes,
Munich 1975, Abstract Nr. 217. Diabetologia 11 (1975),
369.

73. Podolsky, S.

Gout and diabetes. In: Diabetes mellitus, hrsg.
von E.P. Joslin, Philadelphia 1971, S. 733.

74. Reimer, F., Kremer, G.J., Müller, D.

Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen bei asymptomati-
schen und manifesten Diabetikern. Klin.Wschr. 51
(1973), 973-978.

75. Rimoin, D.L.

Genetics of diabetes mellitus. Diabetes 16 (1967),
346-351.

76. Rodger, N.W., Du, E.L.

Some factors indicative of hypertriglyceridemia in patients investigated for diabetes mellitus.

Canad.med.Ass.J. 109 (1973), 363-368.

77. Rudnick, P.A., Anderson, P.S.

Diabetes mellitus in Hiroshima, Japan: A detection program and clinical survey. Diabetes 11 (1962).

533-543.

78. Sauer, H.

Insulintherapie. In: Stoffwechselkrankheiten, Hdb.d. inn.Med.Bd.VII/2B, hrsg. von K.Oberdisse, Springer Berlin 1977. S. 808-815.

79. Sauer, H., Bönninger, Ch.

Was ist gesichert in der Therapie des Diabetes mellitus. Internist 11 (1970), 430-436.

80. Schimmler, W.

Über den Einfluß der diabetischen Stoffwechselstörung auf die Arterienelastizität. Arch. Kreislaufforsch. 62 (1970), 25-55.

81. Schimmler, W., Schuderer, A., Kurz, M.

Gewichtsreduktion und Zuckerkarenz bei Glucosetoleranzstörung. Münch.med.Wschr. 118 (1976), 1481-1484.

82. Schlichtkrull, J., Munck, O., Jersild, M.

The M-value, an index of blood sugar control in diabetes. Acta med. scand. 177 (1965), 95-102.

83. Schlierf, G.

Übergewicht und Bewegungsmangel-Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit. In: Der Herzinfarkt, hrsg. von G. Schettler, Schattauer Stuttgart 1977. S. 69

84. Schöffling, K., Petzoldt, R.

Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Einteilung, Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus. In: Diabetologie, hrsg. von H. Mehnert, Thieme, Stuttgart 1974. S. 41.

85. Schöffling, K., Schulz, F.

Die Behandlung des Diabetes mellitus mit Insulin. In: Diabetologie, hrsg. von H. Mehnert, Thieme, Stuttgart 1974. S. 288-290.

86. Schöffling, K., Pfeiffer, E., Ditschuneit, H.,
Federlin K., Wildberger, H.,

Fünf Jahre Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus. Med. Welt (1961), 827-835.

87. Service, F.J., Molnar, G.D. and Associates

Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. Diabetes 19 (1970), 644-655.

88. Strohmeyer, G.

Ernährung. In: Klinische Pathophysiologie, hrsg. von W. Siegenthaler. Thieme, Stuttgart 1973. S. 240.

89. Teuscher, A.

Der Platz der Monokomponenten-Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus. Schweiz.med.Wschr. 105 (1975). 485-494.

90. Thompson, M.W., Watson, E.M.

The inheritance of diabetes mellitus. An analysis of the family histories of 1631 diabetics. Diabetes 1 (1952), 268-275.

91. Thum, Ch., Laube, H., Schröder, K.E., Raptis, S., Pfeiffer, E.F.

Das kontinuierliche Blutzuckertagesprofil in Korrelation zum Seruminsulin bei idealgewichtigen und normalgewichtigen Stoffwechselgesunden. Dtsch.med.Wschr. 100 (1975), 1595-1599.

92. Überla, K.

Übersichtsauswertung von 1300 retrospektiv gesammelten Fällen aus den Diabetikerambulanzen der Medizinischen Universitätskliniken Frankfurt/Main und Göttingen. Materialien Nr. 28 Bd. I d. Abt.für Med. Stat.d.Universität Ulm, Jan. 1974.

93. Überla, K.

Biomathematik. Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog. ISB der Universität München. Wintersemester 1974/75. S. 77.

94. Unveröffentlichte Daten aus d. Abt. Klin. Sozialmedizin d. Instituts für Herzinfarktforschung Heidelberg, zitiert nach: boehringer diagnostika dialog 1 (1977).

95. Vinik, A., Jackson, W.P.U.

Clinical aspects of monocomponent insulin in diabetes. Lancet II (1975), 548.

96. Vogelberg, K.H., Gries, F.A., Jahnke, K.

Diabetes und Hyperlipoproteinämien. In: Hdb.d.inn.Med. Bd. VII/2 B, hrsg. von K. Oberdisse. Springer, Berlin 1977. S. 133-137.

97. Wahl, P., Hasslacher, Ch., Vollmar, J.
Diabetes und Hyperlipoproteinämien. Dtsch.med.Wschr.
99 (1974), 2158-2165.
98. Wandrey, H.
Diabetes mellitus in Praxis und Forschung.
Goldmann, München 1971. S. 255.
99. Wenckenbach, H.
Anamnestische Befragungen zur Diabetesgenese.
Inaugural-Dissertation, München 1961.
100. West, K.M., Kalbfleisch, J.M.
Influence of nutritional factors on prevalence of
diabetes. Diabetes 20 (1971), 99-108.
101. Whitehouse, F.W., Cleary, W.J.
Diabetes mellitus in patients with gout.
J.Amer.med.Ass. 197 (1966), 73-76.
102. Wilson D.E. et al.
Hyperlipidemia in an adult diabetic population.
J.chron.Dis. 23 (1970), 501-506.
103. Gries, F.A., Berger, M., Berchtold, P.
Fettsucht und Diabetes mellitus. In: Stoffwechselkrank-
heiten, Hdb.d.inn.Med. Bd.VII/2B, hrsg. von K. Oberdisse.
Springer, Berlin 1977. a) S. 8. b) S. 76.

104. Heimsoth, V.H., Graffe-Achelis, Ch.

Zur Pathogenese der Pyelonephritis.

Med. Welt 24 (1973), 1521-1522.

105. Kuhlmann, H.

Nierenkrankheiten bei Diabetes mellitus.

In: Diabetologie, hrsg. von H. Mehnert.

Thieme, Stuttgart 1974, S. 375-380.

106. Heinsius, E.

Häufigkeit, Verteilung und Ätiologie der Augenhintergrundsveränderungen beim Diabetes mellitus.

Dtsch.med.Wschr. 77 (1952), 880-883.

107. Ditscherlein, G.

Nierenveränderungen bei Diabetikern.

VEB Fischer, Jena 1969.

108. Knick, B., Wendt, O., Konder, M.L., Netter, P.

Orale antidiabetische Mono- und Kombinationstherapie mit Glybenclamid und Biguaniden bei insuliniierten Diabetikern des Erwachsenenentyps. Med.Klin. 65 (1970), 109-112.

109. Jahnke, K., Jahnke, K.A., Reis, H.E.

Über die Regenerationsfähigkeit der B-Zell-Funktion bei adipösen Diabetikern nach Gewichtsreduktion.

Dtsch.med.Wschr.101 (1976), 73-76.

110. Mayer, K.

Die diabetischen Gefäßkomplikationen und ihre
Abhängigkeit von der Krankheitsdauer und der
Behandlungsart. Inaugural-Dissertation,
München 1961.

111. Hepp, K.D., Mehnert, H.

Ersatz der B-Zellen-Funktion. Bestrebungen zur
Entwicklung des "künstlichen Pankreas".
Dtsch. Ärztebl. 74 (1977), 2067-2071.



Herrn Prof.Dr.med.K.D.Hepp danke ich für die Überlassung des Themas und die vielen fachlichen Anregungen beim Abfassen dieser Arbeit, insbesondere aber für seine stete Freundlichkeit und Geduld.

Herrn Prof.Dr.med.H.Mehnert schulde ich Dank dafür,daß ich an seiner Klinik arbeiten und Einsicht in seine Krankenunterlagen nehmen durfte.

L e b e n s l a u f

1. Persönliche Daten

Name	Ewald Brix
Geburtstag	15.5.1953
Geburtsort	Göggingen, jetzt Augsburg
Eltern	Johann und Hedwig Brix, geb. Fried

2. Schulausbildung

Volksschule Walleshausen von	1959 - 1963
Human. Gymnasium St. Ottilien	1963 - 1968
Human. Gymnasium St. Stephan	1968 - 1972
in Augsburg	
Abitur	1972

3. Studium

Humanmedizin an der Universität München von 1972 - 1978
Praktisches Jahr an Universitätsaugenklinik München
und Städtische Krankenanstalten Augsburg

